Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: **Hans Spatz** und **Walter Trummert**, München 38, Eddastraße 1 / Verlag: **J. F. Lehmann**, München 15, Paul-Heyse-Straße 26/28

MÜNCHEN · 2. SEPTEMBER 1960 **102. JAHRGANG · HEFT 36**

AKTUELLE THERAPIE

Aus der Universitäts-Kinderklinik Leipzig (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Dieckhoff*)

Prednison in der Therapie der akuten Glomerulonephritis

von J. DIECKHOFF, L. THEILE und H. THEILE

Zusammenfassung: Es wird über vergleichende Untersuchungen bei 21 Kindern mit akuter diffuser Glomerulonephritis berichtet, von denen 11 zusätzlich für die Dauer von 4 Wochen 1 mg/kg/die Prednison erhielten.

Die klinischen Untersuchungen ergaben:

1. Bei keinem der mit Prednison behandelten Kinder wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe ein Nachteil bzw. eine Komplikation beobachtet.
2. Bei den mit Prednison behandelten Kindern war die Dauer der Erythrozyturie und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes signifikant, die der Zylindurie bemerkenswert, aber nicht signifikant verkürzt.
3. Alle übrigen klinischen und blutchemischen Daten zeigten in ihrem Verlauf bei beiden Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede.
4. Der anfänglich bei allen Kindern erhöhte Blutdruck sank bei beiden Behandlungsgruppen bereits in der ersten Behandlungswoche rasch zur Norm ab. Bei 5 der mit Prednison behandelten Kinder erfolgte zwischen dem 15. und 25. Behandlungstag ein erneutes Ansteigen des systolischen Blutdruckes. Trotz weitergeführter Prednisonmedikation fiel innerhalb von 2—3 Tagen der Blutdruck wieder auf normale Werte ab.

Summary: A report is made on comparative examinations on 21 children suffering from acute diffuse glomerulonephritis of whom 11 received additionally 1 mg of Prednison daily per kg body weight for a period of four weeks.

The clinical examinations showed:

1) In none of the children treated with Prednison was a side effect or complication observed in comparison to the control group.
2) For children treated with Prednison was the duration of erythrocyturia and the duration of the hospital stay significantly shortened. The duration of cylinduria was shortened noticeably, but not significantly.
3) All other clinical and blood-chemical data showed no essential differences in their course in the two treatment groups.
4) The blood pressure, which initially was increased in all children, decreased to the normal level as early as the first treatment week in both treatment groups. In 5 of the children treated with Prednison, the cystolic blood pressure increased again between the 15th and the 25th treatment day. In spite of continued Prednison medication, the blood pressure decreased back to normal again within two to three days.

Résumé: Les auteurs rapportent au sujet de recherches comparatives effectuées sur 21 enfants présentant une glomérulonéphrite diffuse aiguë, dont 11 reçurent complémentairement durant 4 semaines 1 mgr./kg de prednison.

Il résulta de l'expérimentation clinique:

1. Chez aucun des enfants traités au prednison on n'observa, comparativement avec le groupe témoin, ni désavantage, ni complication.
2. Chez les enfants traités au prednison, la durée de l'érythrocyturie et la durée de l'hospitalisation furent significatives, celle de la cylindrurie abrégée de façon notable, mais nullement significative.
3. Toutes les autres données cliniques et hématochimiques ne révélèrent, dans les deux groupes traités, aucune différence essentielle.
4. La tension artérielle qui, chez tous les enfants, était initialement élevée, revint rapidement à la normale dans les deux groupes traites, et ce dès la première semaine du traitement. Chez 5 enfants traités au prednison se produisit, entre le 15e et le 25e jour du traitement une nouvelle ascension de la tension systolique. En dépit d'une continuation de la médication prednisonique, la tension artérielle revint à des chiffres normaux dans l'espace de 2 à 3 jours.

L'action exercée par le prednison dans la glomérulonéphrite aiguë est discutée par les auteurs dans le sens d'une influence exercée sur le métabolisme histaminique. A la lumière de constatations histologiques, ils attirent l'attention sur l'effet heureux du prednison dans la néphrite expérimentale de *Masugi*.

Die Wirkung von Prednison bei der akuten Glomerulonephritis wird im Sinne einer Beeinflussung des Histaminstoffwechsels diskutiert. Auf den günstigen Effekt von Prednisolon bei der experimentellen *Masugi*-Nephritis wird an Hand histologischer Befunde hingewiesen.

Die akute diffuse Glomerulonephritis wird seit *B. Schick* (24) und *v. Pirquet* (21) im allgemeinen für eine allergische Erkrankung gehalten. Die Annahme stützt sich in erster Linie auf die kindlichen Ersterkrankungen, die einen besseren Einblick in den **Entstehungsmechanismus** gewähren als die Nephritiden des Erwachsenenalters (17).

Die akute Glomerulonephritis wird heute überwiegend als hyperergische Entzündung auf der Basis einer Streptokokkeninfektion aufgefaßt und weist damit Beziehungen zum rheumatischen Fieber und zur anaphylaktoiden Purpura auf.

Bei Streptokokkeninfektionen kommt es durch wiederholte Ausschwemmungen von Streptokokken oder Streptokokkenprodukten in das Blut unter bestimmten Bedingungen einerseits zu einer Bindung dieser Produkte in der Niere, andererseits führt die Ausschwemmung zur Antikörperbildung gegen diese Streptokokkenprodukte. Die gebildeten Antikörper reagieren nun in der Niere und führen durch eine Antigen-Antikörper-Reaktion in den Glomerula zur Nephritis. Maßgebend für die Entwicklung der Nephritis werden also zum einen Häufigkeit und Grad der Ausschwemmung der Bakterienprodukte, zum anderen die Stärke der Antikörperbildung gegen diese Produkte und schließlich ihr Haften gerade in den Glomerula sein, so daß eine Antigen-Antikörper-Reaktion dortselbst erfolgen kann.

Die Autoren, die heute eine allergische Genese der akuten diffusen Glomerulonephritis auf der Basis einer Streptokokkeninfektion annehmen (11, 16, 19, 23, 28), stützen ihre Anschauungen vor allem auf die Beobachtungen, daß

1. zwischen (Streptokokken-) Infekt und Ausbruch der Nephritis ein typisches Intervall besteht,
2. die akuten Glomerulonephritiden einen weitgehend genormten Verlauf zeigen, der von Art und Virulenz der Erreger unabhängig ist,
3. die postinfektiösen Glomerulonephritiden abakteriell und nicht übertragbar sind,
4. stets beide Nieren befallen werden,
5. es nach vorhergehender Infektion nur in einem kleinen Prozentsatz der Fälle zur postinfektiösen Nephritis kommt,
6. Glomerulonephritiden sich im Tierversuch auf allergischem Wege reproduzieren lassen und
7. daß die Ergebnisse bei den experimentellen allergischen Nephritiden weitgehend den serologischen Untersuchungsergebnissen bei menschlichen postinfektiösen Nephritiden entsprechen.

Nach *Catel* (1, 2) handelt es sich bei der akuten diffusen Glomerulonephritis um eine echte Entzündung der Glomerula, die in ihrer ersten Phase mit verstärkter Durchblutung der Glomerulumschlingen, erhöhter Permeabilität der Endothelien und daraus resultierender Erythrozyturie und Albuminurie einhergeht. Die nichtentzündliche Permeabilitätsstörung findet sich vorwiegend beim Übergang zur Nephrose und wird von *Catel* (1) als Kortikoidmangel gedeutet.

Da wie bei der menschlichen Nephritis auch bei der *Masugi*-Nephritis ein allergischer Vorgang vorliegt, bei dem Antigen-Antikörper-Reaktionen eine entscheidende Rolle spielen, erschien es aufschlußreich, den Einfluß von Kortikoiden auf die Entstehung und den Verlauf der *Masugi*-Nephritis zu untersuchen. *Spühler, Zollinger u. Mitarb.* (12, 25, 29) konnten durch Cortisongaben eine Besserung bei der experimentellen Nephritis erzielen. Sie gaben jedoch schon vor der eigentlichen Erkrankung Hormone, und die benötigten Dosen waren so hoch, daß ihre Übertragung auf klinische Verhältnisse nicht möglich war.

Die gute Verträglichkeit und das fast völlige Fehlen von Wirkungen auf den Elektrolythaushalt bei neueren Kortikoidpräparaten ließen eine **Überprüfung** dieser Ergebnisse angezeigt erscheinen. In eigenen Untersuchungen versuchten wir festzustellen, ob es durch zeitgerechte Behandlung mit therapeutischen Dosen von Prednisolon gelingt, einen mildernden Effekt auf den klinischen Ablauf der *Masugi*-Nephritis zu erzielen. Weiter versuchten wir, den Ausbruch einer *Masugi*-Nephritis dadurch zu verhindern, daß wir das antikörperliefernde Tier, die Ente, bereits mit Prednisolon vorbehandelten. Aus dieser Konzeption ergab sich die Einteilung in fünf Gruppen, nachdem das Nephrotoxin nach den Vorschriften von *Masugi* hergestellt worden war.

Die 1. Gruppe von Kaninchen erhielt lediglich Nephrotoxin zur Kontrolle der Wirksamkeit des Serums. Eine 2. Gruppe wurde vier Tage lang mit Prednisolon vorbehandelt, bekam eine Injektion von Nephrotoxin; die Prednisolonbehandlung wurde bis zur Tötung fortgesetzt. Eine 3. Gruppe von Kaninchen erhielt Nephrotoxin und Prednisolon zugleich, wobei auch hier die Hormonbehandlung bis zur Tötung weitergeführt wurde. Bei einer 4. Gruppe von Tieren wurde Prednisolon erst am 6. Tag nach der Nephrotoxininjektion verabreicht. Außerdem wurden Enten vier Wochen lang mit Prednisolon vorbehandelt, und das von diesen Tieren gewonnene Nephrotoxin wurde einer 5. Gruppe von Kaninchen injiziert, die selbst kein Prednisolon erhielten.

Die Dosierung von Prednisolon betrug 2 mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Verabreichung erfolgte intramuskulär. Das nephrotoxische Serum wurde in einer Dosierung von 3 ml/kg Körpergewicht intravenös verabreicht. Sämtliche Tiere wurden am 18. bis 19. Tag nach der Nephrotoxininjektion durch Nackenschlag getötet.

Die histologischen Untersuchungen der Nieren ergaben:

Die nicht mit Prednisolon behandelten Kontrolltiere zeigten eine schwere diffuse Glomerulonephritis mit interstitieller Entzündung (Abb. 1*), Verklumpung und Nekrose von Glomerulumschlingen. Vom Epithel der *Bowman*schen Kapsel gehen Zellwucherungen aus, die sich gegen das verbreiterte und dicht mit Rundzellen infiltrierte Interstitium abheben.

Wurden die Tiere bereits vor der Nephrotoxininjektion mit Prednisolon vorbehandelt, zeigte sich eine Verklumpung der Glomerulumschlingen, starke Hyalinisierung und Eiweißausscheidung in den Tubuli, aber keine periglomerulären Proliferationen und interstitiellen Prozesse (Abb. 2).

Wurde Prednisolon gleichzeitig mit dem Nephrotoxin verabreicht, fand sich ebenfalls eine diffuse Glomerulonephritis mit Hyalinisierung der Schlingen, nur geringe Kapselwucherungen und sehr geringe interstitielle Prozesse (Abb. 3).

Erhielten die Tiere Prednisolon erst am 6. Tag nach der Nephrotoxininjektion, fanden wir erheblich veränderte Glomerula mit verquollenen und verbackenen Glomerulumschlingen bei erheblicher Hyalinisierung (Abb. 4). Die *Bowman*sche Kapsel war stark verdickt, im Interstitium fanden sich mäßige entzündliche Reaktionen.

Wenn lediglich die nephrotoxinbildende Ente mit Prednisolon behandelt wurde, fanden wir bei den Kaninchen, die dieses Nephrotoxin erhielten, das Vollbild einer *Masugi*-Nephritis mit interstitieller Entzündung, Halbmondbildung und totaler Verödung vieler Glomerula.

Die stark abweichenden Beurteilungen über die Anwendung von Glukokortikoiden bei der akuten diffusen Glomerulonephritis des Menschen ließen **erneute Untersuchungen** angezeigt erscheinen, insbesondere, da andere antiallergische Maßnahmen, z. B. mit Antihistaminika (22, 26), versagt haben. Auf Grund der günstigen Beeinflussung der experimentellen *Masugi*-Nephritis durch Prednisolon hielten wir die Verwendung von Prednisolon als Zusatztherapie bei der akuten Glomerulonephritis für berechtigt.

Klinische Untersuchungsergebnisse

Vom Juni 1959 bis März 1960 wurden sämtliche zur Aufnahme kommenden akuten Nephritiden alternierend mit bzw. ohne Prednison behandelt. Prednison (Jenapharm) wurde für die Dauer von 4 Wochen in einer Dosierung von 1 mg/kg/die verabreicht. In den darauffolgenden 2 Wochen wurde die Dosis bis zum völligen Absetzen reduziert. Alle Kinder erhielten selbstverständlich Penicillin, das anfangs dreistündlich und nach Verlauf von 2 Wochen als Depotpräparat zweimal täglich gegeben wurde. Die diätetische Behandlung wurde nach den üblichen Grundsätzen bei beiden Gruppen gleich unter relativ rascher Einsteigerung von Eiweiß durchgeführt. Ausnahmsweise wurde bei den Kindern, bei denen ein stärkerer nephrotischer Einschlag bestand, Prednison auch länger

*) Die Abb. 1—5 befinden sich auf S. 1694.

als 4 Wochen gegeben, wobei eine Erhaltungsdosis von 0,25 bis 0,5 mg/kg/die zur Anwendung kam. In diesen Fällen wurde auch Eiweiß bei regelmäßiger Rest-N-Kontrolle schon in der ersten Behandlungswoche mit der Nahrung zugeführt.

Unsere Erfahrungen im angegebenen Zeitraum erstrecken sich auf insgesamt 21 Kinder im Alter von 2—13 Lebensjahren, davon 15 Knaben und 6 Mädchen. 11 Kinder erhielten Prednison, 10 wurden als Kontrollgruppe ohne Prednison behandelt. Bei sämtlichen 21 Kindern war der akuten Glomerulonephritis im Abstand von 8—10 Tagen ein mehr oder weniger das Allgemeinbefinden beeinträchtigender Infekt der oberen Luftwege, bei 10 Kindern in Form einer eitrigen Angina, vorausgegangen. Hämolysierende Streptokokken waren im Rachen bei Klinikaufnahme nur in 2 Fällen nachweisbar, unter bzw. nach der Behandlung ließen sie sich in keinem Falle nachweisen.

Gaumen- und Rachenmandeln, Zähne sowie Nebenhöhlen wurden, wenn sie als Fokus verdächtig erschienen, z. T. operativ, saniert.

Der Verlauf der einzelnen klinischen Symptome der Nephritis ist in der Tab. bei beiden Behandlungsgruppen gegenübergestellt.

	Prednison mit	Prednison ohne	t	p
Alter	7,0 ± 3,0	7,7 ± 3,4	0,50	〉0,05
Dauer	53,0 ± 19,1	73,3 ± 18,0	2,50	= 0,02
Erythrozyturie	12,3 ± 15,1	46,2 ± 26,2	4,26	〈 0,001 !
Zylindurie	8,0 ± 5,0	20,3 ± 19,9	1,99	〉0,05
Proteinurie	16,0 ± 19,0	12,0 ± 8,3	0,01	〉0,05
Ödeme	4,7 ± 5,3	5,3 ± 2,3	0,33	〉0,05

Alter der Kinder in Jahren. Dauer des Krankenhausaufenthaltes und der einzelnen Symptome in Tagen ± Streuung. Mit Prednison: n = 11, ohne Prednison: n = 10.

Zur **Auswertung der einzelnen Symptome** wurde in erster Linie die Dauer derselben benutzt, da die Beurteilung der Quantität, z. B. bei Hämaturie, Zylindurie und Ödemen, stark von subjektiven Eindrücken abhängig ist.

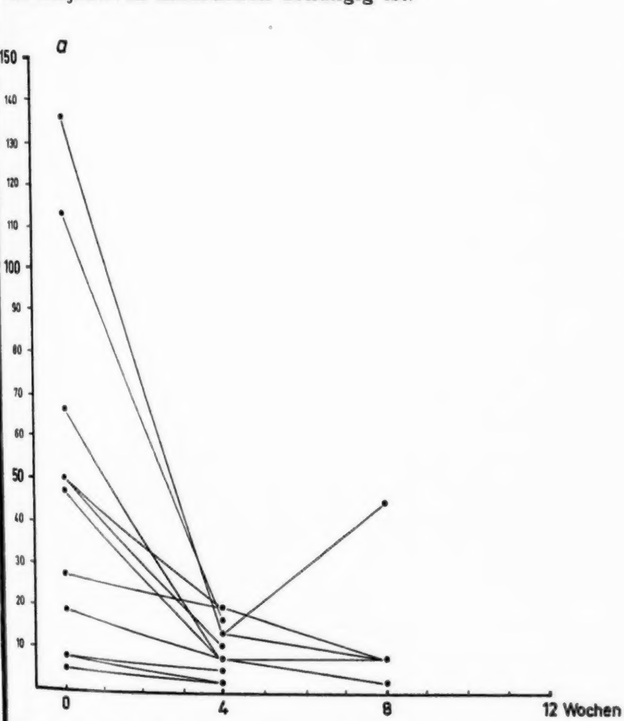
H ä m a t u r i e und Z y l i n d u r i e wiesen alle Kinder beider Gruppen bei Klinikaufnahme auf. Unter der Prednisonbehandlung wurde in keinem Falle eine Zunahme der Hämaturie beobachtet. Auffallend ist im Gegenteil eine statistisch hochsignifikante Verkürzung der Erythrozyturie bei den mit Prednison behandelten Kindern (statistische Sicherheit 99,9%). Die Dauer der Zylindurie hingegen ist bei beiden Gruppen trotz des kleineren Mittelwertes der mit Prednison behandelten Gruppe auf Grund der großen Streubreite nicht signifikant unterschiedlich.

Bei den im Harn gefundenen Zylindern handelte es sich ausnahmslos um granulierte, 2 Kinder wiesen zusätzlich hyaline Zylinder auf.

Bei allen Patienten waren im Beginn auch mehr oder weniger stark ausgeprägte P r o t e i n u r i e und Ö d e m e vorhanden. Zufällig fielen in die mit Prednison behandelte Gruppe 4 Kinder mit starkem nephrotischen Einschlag, die ausgeprägte Ödeme und in einem Falle sogar Aszites hatten. Bei diesen Fällen entsprachen dem äußeren Aspekt auch die Veränderungen im Bluteiweißbild mit Verminderung der Albumine und Vermehrung der α-Globuline bei stark vermindertem Gesamteiweiß.

Alle anderen Kinder hatten nur geringe Ödeme im Gesicht und prätibial, die nur sehr flüchtig in Erscheinung traten. Ein Unterschied in der Dauer der Ödeme war bei beiden Behandlungsgruppen nicht vorhanden. Bei den 4 Patienten mit starkem nephrotischen Einschlag gelang eine rasche Normalisierung des Bluteiweißbildes allein durch die frühzeitige Einsteigerung von Eiweiß in die Nahrung bereits in den ersten 7 Behandlungstagen, was komplikationslos vertragen wurde. In keinem der Fälle war eine zusätzliche Unterstützung durch Plasmainfusionen nötig. Auch in allen anderen Fällen erfolgte eine Normalisierung des anfänglich gering veränderten Bluteiweißbildes innerhalb der ersten 2—4 Behandlungswochen.

Die E r y t h r o z y t e n s e n k u n g s g e s c h w i n d i g k e i t war in allen Fällen beschleunigt. Wie Abb. 6 zeigt, erfolgte die Normalisierung bei beiden Behandlungsgruppen gleichsinnig. Ein wesentlicher Unterschied ließ sich nicht feststellen.



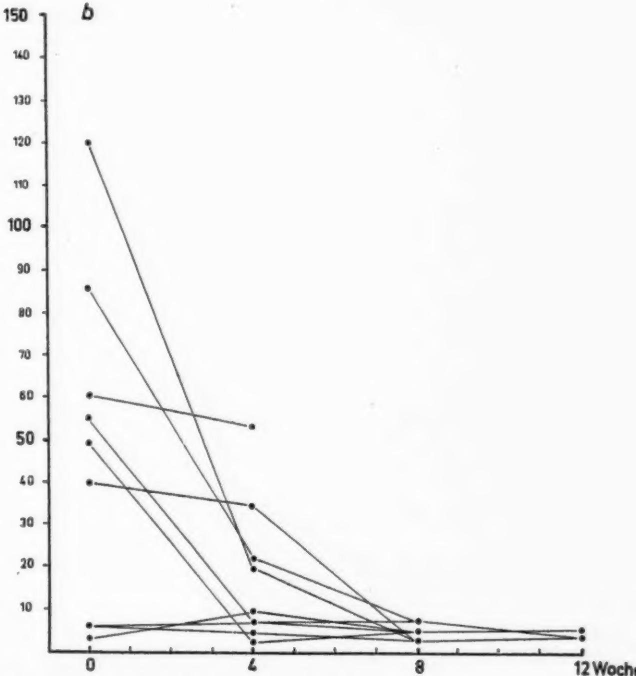


Abb. 6: Verlauf der Erythrozytensenkungsgeschwindigkeit nach *Westergren* in der ersten Stunde. a) mit Prednison; b) ohne Prednison.

Die Antistreptolysinreaktion verhielt sich ebenfalls in beiden Gruppen gleichartig, wobei ein Vergleich nicht unmittelbar möglich ist, da ihr Verlauf im wesentlichen von der Fokussanierung abhängig ist. Es zeigt sich, daß es zu einem besonders starken Abfall dann kam, wenn es gelang, einen Fokus nachzuweisen und zu sanieren.

Im Blutbild wiesen alle Kinder bei der Aufnahme eine geringgradige Anämie und Leukozytose mit Linksverschiebung auf. Eine Eosinophilie war in keinem der Fälle nachweisbar. Leukozytose und Linksverschiebung verschwanden rasch. Der Anstieg der roten Blutwerte zur Norm erfolgte in den ersten 2 Behandlungswochen und wurde durch die bestehende Hämaturie in keinem Falle ungünstig beeinflußt.

Der anfänglich erhöhte Rest-N zeigt bei beiden Behandlungsgruppen einen raschen Abfall (Abb. 7). Infolge der trotz alternierender Auswahl in der mit Prednison behandelten Gruppe zufällig höher liegenden Rest-N-Werte ($p < 0,02$) ist ein Vergleich zwischen beiden Gruppen nur schwer möglich. Da die Normalwerte bei beiden Behandlungsgruppen gleich schnell erreicht wurden, ist eher ein günstiger als ein ungünstiger Effekt von Prednison auf die Normalisierung des Rest-N anzunehmen. In der mit Prednison behandelten Gruppe fand sich anfangs in 4 Fällen ein Rest-N-Wert über 60 mg⁰/₀. Die tägliche Kontrolle des Rest-N zeigte einen Abfall auf normale Werte bereits innerhalb der ersten 2 Behandlungstage.

Die Serumelektrolyte sowie Cholesterin und

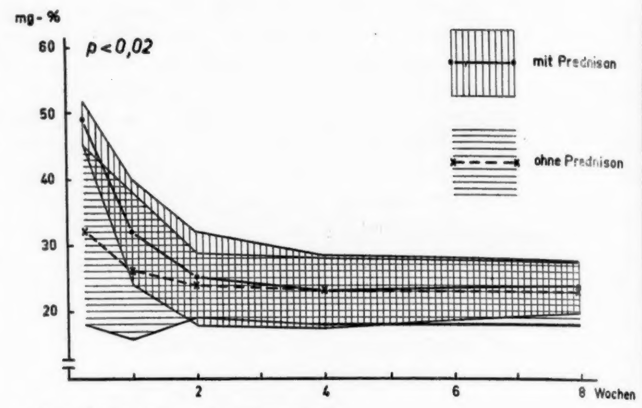


Abb. 7: Verlauf des Rest-Stickstoffes im Blut.

Lipoide zeigten keine wesentlichen Besonderheiten. Lediglich bei den Kindern, die anfangs den stärkeren nephrotischen Einschlag aufwiesen, waren vorübergehend entsprechende Veränderungen nachweisbar.

Den Verlauf des systolischen Blutdruckes bei allen Kindern zeigt Abb. 8. Der in allen Fällen anfänglich erhöhte Blutdruck fiel in beiden Gruppen rasch zur Norm ab. Auffällig ist in der mit Prednison behandelten Gruppe, daß bei 5 von den 11 Kindern Blutdruckerhöhungen im Verlaufe der 2. bis 3. Behandlungswoche auftraten, ohne daß gleichzeitig

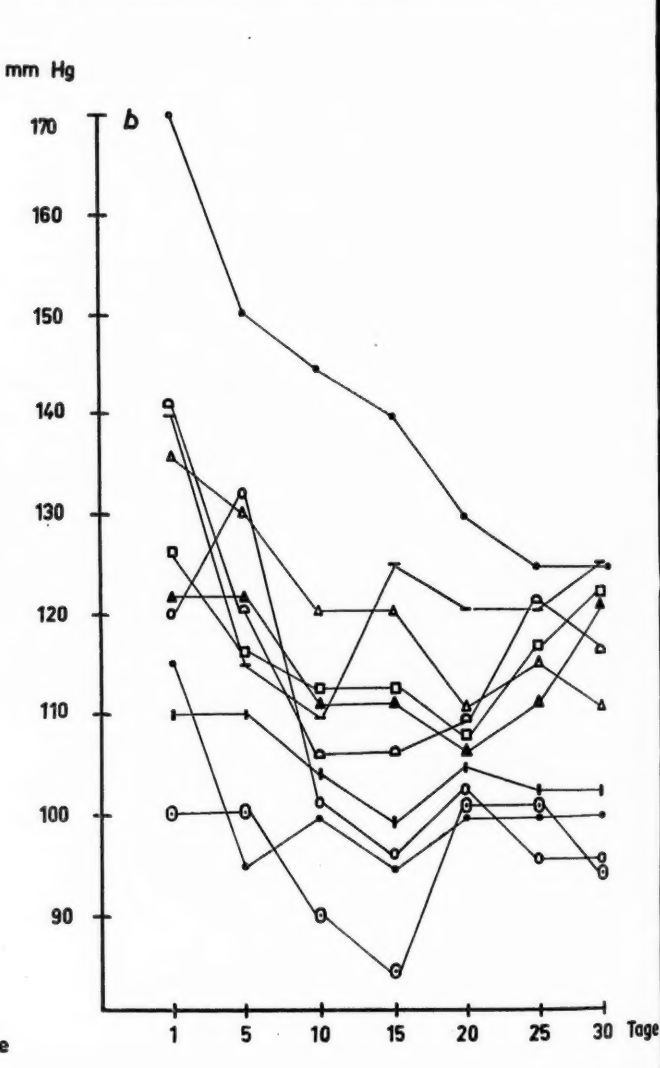


Abb. 8: Verlauf des systolischen Blutdrucks. a) mit Prednison; b) ohne Prednioson.

andere Zeichen eines Rezidivs vorhanden waren. Die Blutdruckerhöhungen zu diesem Zeitpunkt waren in jedem Falle nur sehr flüchtig und nach 2 Tagen nicht mehr nachweisbar.

Eine wiederholte Bestimmung der Inulin- und PAH-Clearance in Form der Halbwertszeit vor, während und nach der Behandlung wurde bei je 7 Kindern beider Behandlungsgruppen durchgeführt. In der Prednisongruppe fand sich lediglich in 2 Fällen vor Beginn der Behandlung eine Verlängerung der Inulinhalbwertszeit über 45 Min. bei normaler PAH-Clearance. Gleiche Verhältnisse lagen bei 3 Kindern der Kontrollgruppe vor, während alle übrigen Kinder normale Clearancewerte zu allen Zeitpunkten aufwiesen.

Das Ausscheidungs- und Konzentrationsvermögen war nur bei den 4 Kindern, die einen deutlichen nephrotischen Einschlag aufwiesen, gestört. Bei den übrigen Kindern waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen im Verlauf dieser Funktionen keine Unterschiede vorhanden.

Bei bakteriologischen Untersuchungen wurden im Harn der Kinder nie pathogene Keime nachgewiesen.

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug bei den mit Prednison behandelten Kindern im Durchschnitt 53, bei der Kontrollgruppe 73 Tage (statistische Sicherheit 98%). Dabei wird die mit Prednison behandelte Gruppe noch zusätzlich durch die 4 Kinder mit starkem nephrotischen Einschlag und die Fälle mit anfänglich hohem Rest-N belastet.

Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Die meisten Untersucher, die Kortikoide bei der akuten diffusen Glomerulonephritis angewandt haben, berichten bisher ausschließlich über einige wenige Fälle (4, 13, 18, 20), so daß ein abschließendes Urteil über deren Wirkung noch nicht möglich ist. *Fakatselli* (13) sah bei 6 Fällen unter Verabreichung von Prednisolon eine besonders schnelle Besserung aller Krankheitssymptome, ohne daß irgendwelche Komplikationen auftraten. *Dérot u. Mitarb.* (4) berichten über die günstige Beeinflussung subakuter Glomerulonephritiden durch Deltacortison in nur 3 von 7 Fällen. Sie fanden allerdings bei 2 von 3 Fällen mit Mikrohämaturie unter der Cortisonbehandlung eine Zunahme derselben. Über ein Vermehrung der Hämaturie bei 3 Fällen von Nephritis unter der Behandlung mit Cortison und ACTH berichten auch *Michaels u. Mitarb.* (20). *Lagrue u. Mitarb.* (18) konnten keinen wesentlichen Einfluß auf den Heilungsverlauf in 3 Fällen von akuter Glomerulonephritis feststellen. Lediglich *Stegen* (27) untersuchte an einer größeren Anzahl von akuter diffuser Glomerulonephritis bei Kindern die Wirkung von Prednison auf den Krankheitsverlauf und fand im allgemeinen eine schnellere klinische Besserung der Symptome und eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes. Er weist besonders auf die oft lebensrettende Wirkung bei schwersten Fällen mit urämischem Koma hin.

Unsere klinischen Untersuchungen zeigten, daß die zusätzliche Verabreichung von 1 mg/kg/die Prednison zur sonst üblichen Therapie der akuten Glomerulonephritis in keinem Fall nachteilige Wirkungen auf den Heilungsverlauf hatte. Insbesondere sahen wir nie eine Zunahme der Hämaturie, wie sie von *Michaels* (20) und *Dérot* (4) beobachtet wurde. Im Gegenteil war die Dauer der Erythrozyturie bei den mit Prednison behandelten Kindern gegenüber der Kontrollgruppe unseres Materials signifikant verkürzt. Ebenso wie bei *Stegen* (27) war auch bei unseren mit Prednison behandelten Kindern die Dauer des Krankenhausaufenthaltes gegenüber der Kontrollgruppe wesentlich verkürzt. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes als Kriterium des Therapieerfolges möchten wir jedoch im Gegensatz zu *Stegen* allerdings nur mit großer Zurückhaltung bewerten. Einen deutlichen, wenn auch nicht signifikanten Unterschied fanden wir auch hinsichtlich der Zylindrurie zugunsten der mit Prednison behandelten Kinder. Die übrigen klinischen Symptome zeigten in ihrem Verlauf bei den beiden verschiedenen Behandlungsgruppen keine wesentlichen Unterschiede.

Eine sicherlich günstige Wirkung von Prednison ist bei den Fällen anzunehmen, die von Anfang an einen stärkeren nephrotischen Einschlag aufwiesen und die früher durch einen übermäßig langen Krankenhausaufenthalt gekennzeichnet waren.

In früheren Untersuchungen haben wir (5, 6, 8, 9) nachgewiesen, daß der Ausbruch der *Masugi*-Nephritis, ähnlich wie bei der akuten Glomerulonephritis des Kindes, mit einer vermehrten Ausscheidung von freiem Histamin im Harn einhergeht. Es ist anzunehmen, daß bei der Nephritis im Nierengewebe aus gebundenem Histamin vermehrt freies Histamin gebildet wird, das für die klinischen und histologischen Alterationen nicht ohne entscheidenden Einfluß sein dürfte.

Die Verabreichung von ACTH und Cortison führt bereits beim Gesunden zu einer Senkung der Histaminkonzentration im Blut und zu einer vermehrten Ausscheidung von freiem Histamin im Harn. Die gleiche Beobachtung machten wir auch an Kindern, die an einer allergischen Erkrankung litten (5). Es ist anzunehmen, daß bei allergischen Krankheiten dieses freie Histamin im Gewebe retiniert und durch Cortison mobilisiert werden kann, ein Vorgang, der auch bei der klinischen und experimentellen Nephritis eine Rolle spielt. Andererseits führt die durch Kortikoide ausgelöste Histidinurie zwangsläufig zu einem verminderten Histamingehalt im Gewebe und erklärt damit eine Abschwächung der allergischen Reaktionen. Die günstige Wirkung von Cortison, oder wie in unseren Fällen von Prednison, bei der akuten Glomerulonephritis als entzündlich-allergischer Reaktion scheint auf einer Beeinflussung des Histaminstoffwechsels im oben angeführten Sinne zu beruhen. Dies erklärt auch am ehesten die ausgesprochen starke Verkürzung der Erythrozyturie unter Prednisongaben, die im Sinne einer Verminderung der Histaminwirkung auf die Glomerulumkapillaren gedeutet werden kann.

Auch unsere tierexperimentellen Untersuchungen bei der *Masugi*-Nephritis am Kaninchen zeigen, daß es unter der Behandlung mit Kortikoiden zu einer deutlich geringeren Ausbildung des histologischen Befundes kommt. Im Gegensatz dazu wird das Entstehen der Nephritis nicht beeinflußt, wenn das antikörperbildende Tier mit Kortikoiden vorbehandelt wird. Diese Befunde lassen sich in Einklang bringen, wenn man annimmt, daß nicht die Antikörperbildung (7), sondern die Antigen-Antikörper-Reaktion über eine Beeinflussung des Histidin-Histamin-Stoffwechsels durch Kortikoide gehemmt wird.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (3, 13, 14, 15, 23, 27) möchten wir auf Grund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse eine zusätzliche Prednisonmedikation bei der akuten diffusen Glomerulonephritis im Kindesalter empfehlen, wobei durch weitere Untersuchungen die angeführten Ergebnisse noch erhärtet werden müssen. Insbesondere muß der postklinische Verlauf unter Berücksichtigung einer eventuellen Rezidivneigung noch verfolgt werden.

Wie bereits berichtet wurde (10), war jedoch Prednison nicht in der Lage, die als gefürchtete Komplikation bei der vaskulären Purpura *(Schönlein-Henoch)* auftretende akute Glomerulonephritis zu verhindern, was mit unseren Erfahrun-

gen übereinstimmt, daß Kortikoide nicht in der Lage sind, die Antikörperbildung zu hemmen (7).

In einem von uns beobachteten Falle einer schon seit 4 Jahren bestehenden chronischen Glomerulonephritis konnte durch Prednisonmedikation jedoch kein günstiger therapeutischer Effekt erzielt werden. Hier kam es nach 7tägiger Gabe von 1 mg/kg Körpergewicht/Tag zu einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes auf 170 mm Hg, der sofort nach Absetzen des Hormons wieder zur Norm zurückkehrte.

Schrifttum: 1. Catel, W.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955), S. 1331. — 2. Catel, W.: Zbl. Kinderheilk., 63 (1958), S. 103 (Vortrag 56. Tag. Dtsch. Ges. Kinderheilk.) — 3. Danowski, T. S. u. Mateer, F. M.: J. Chron. Dis., 5 (1957), S. 122. — 4. Derot, M. Faye, C. u. Philbert, M.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris., Sêr., 72 (1956), S. 727. — 5. Dieckhoff, J.: Kinderärztl. Praxis. Sonderband (1957), S. 189. — 6. Dieckhoff, J.: Allergie u. Asthma, 3 (1957), S. 274. — 7. Dieckhoff, J. u. Hempel, H.-C.: Arch. Kinderheilk., 161 (1960), S. 113. — 8. Dieckhoff, J. u. Skibbe, H.: Ärztl. Forsch., 10 (1956), S. 386. — 9. Dieckhoff, J. u. Skibbe, I.: Ärztl. Forsch., 10 (1956), S. 392. — 10. Dieckhoff, J. u. Theile, L.: Allergie u. Asthma, 5 (1959), S. 245. — 11. Earle, D. P. u. Seegal, D.: J. Chron. Dis., 5 (1957), S. 3. — 12. Enderlin, M., Zollinger, H. U., Spühler, O. u. Wipf, H.: Helv. med Acta, 18 (1951), S. 525. — 13. Fakatselli, N. M.: Arch. franç. Pédiat., 15 (1958), S. 1019. — 14. Fanconi, G.: Zbl. Kinderheilk., 63 (1958), S. 105. (Vortrag 56. Tag. Dtsch Ges. Kinderheilk.). — 15. Govaerts, A. u. Lambert, P.-P.: J. Urol., 63 (1957), S 214. — 16. Gutheil, H.: Zbl. Kinderheilk., 63 (1958), S. 103. (Vortrag 56. Tag. Dtsch. Ges. Kinderheilk.). — 17. Klinke, K.: Medizinische (1959), S. 99. — 18. Lagrue, G., Fritel, D. u. Milliez, P.: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, Sêr., 72 (1956), S. 751. — 19. Lange, K.: N. Y. St. J. Med., 57 (1957), S. 2095. — 20. Michaels, L. u. Walters, G.: Arch. Dis. Childh., 28 (1953), S. 213. — 21. Pirquet, K. v.: Allergie, Springer, Berlin (1910). — 22. Sarre, H.: Nierenkrankheiten, Thieme, Stuttgart (1959). — 23. Sarre, H.: Allergie u. Asthma, 4 (1958), S. 279. — 24. Schick, B.: Jb. Kinderheilk., 65 (1907), S. 132. — 25. Spühler, O., Zollinger, H. U., Enderlein, M. u. Wipf, H.: Experientia, 7 (1957), S. 186. — 26. Steen, J. u. Rinvik, R.: T. norsk Lægeforen, 77 (1957), S. 894. — 27. Stegen, G.: pers. Mitteil. (z. Z. im Druck). — 28. Wahl, R.: J. Urol., 63 (1957), S. 166. — 29. Zollinger, H. U., Enderlin, M. u. Spühler, O.: Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss., 8 (1952), S. 162.

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. J. Dieckhoff, Dres. med. L. Theile u. H. Theile, Leipzig 05, Univ.-Kinderklinik, Oststr. 21/25.

DK 616.61 - 002.1 - 085.361.45

Aus der Unfallchirurgischen Abteilung des Hanusch-Krankenhauses in Wien (Vorstand: Primarius Dr. med. *Kurt Prinstl*)

Beitrag zur Therapie der Schädel-Hirn-Verletzung

von E. HEFTNER

Zusammenfassung: Ziel der modernen Therapie der schweren Schädel-Hirn-Verletzung ist es, nach dem primären Trauma, welches das Gehirn getroffen hat, die sekundären Komplikationen wie Pneumonie, Hirnödem und zentrale Hyperthermie zu verhindern. Man versucht dies durch Wahrung oder Wiederherstellung möglichst physiologischer Bedingungen für Atmung, Kreislauf und Nierenfunktion zu erreichen.

1. Freimachen und Freihalten der Atemwege durch Intubation, Tracheotomie, Absaugen, Inhalieren, Atemgymnastik.

2. Auffüllen des Kreislaufs mit Blut, Plasma, Blutersatz, Elektrolyt-Laevosanlösung bewirkt in der Peripherie: Wärmeabgabe; im Gehirn: Spüleffekt, CO_2-Abtransport; in der Niere: Diureseförderung; unterstützend: Dauerkatheter, ev. Heberdrainage, Blasenspülung, Theophyllin rektal, Euphyllin i.v.

3. Behandlung der Hyperthermie durch Kreislaufauffüllung, vegetative Dämpfung, Ventilator.

4. Schmerzbekämpfung. Novalgin in der Infusion: Dosis entsprechend der Symptomatik, dann Hydergin intramuskulär, Dihydroergotamintropfen 2×15 tgl.

5. Ernährung: Infusionen, Sondennahrung auf Buttermilchbasis. Orale Nahrung, schrittweiser Kostaufbau.

6. Allgemeinpflege: Magensonde, evtl. Heberdrainage, Dauerkatheter, evtl. Heberdrainage, Blasenpflege, Hautpflege, Dekubitusprophylaxe. Augenpflege: Paraffintropfen. Mund- und Nasenpflege, Bronchialtoilette, passive Bewegung aller Gelenke, Seitlagerung. Weckmittel, Cortisonderivate, ACTH und Hypophysenhinterlappenpräparate haben wir nicht benötigt, wenn Atmung und Kreislauf ihren biologischen Funktionen genügen. Antibiotika geben wir bei sicheren Zeichen einer Infektion.

Halbstündliche Kontrolle von Blutdruck, Puls und rektaler Temperatur und genaue Aufzeichnung der gemessenen Werte am Beobachtungsbogen sind in den ersten Tagen unerläßlich. Flüssigkeitsbilanz und Beobachtungsbögen sind Wegweiser der Therapie. Ohne aufopferungsvolle Pflege durch die Schwestern ist ein Erfolg undenkbar.

Summary: The aim of modern therapy of severe skull-brain injuries is to prevent secondary complications such as pneumonia, brain edema, and central hyperthermia, after the primary trauma has hit the brain. Attempts are made to achieve this by preserving or restoring conditions as close to physiology as possible, of respiration, circulation, and renal function.

1) Opening and keeping open the respiratory passages by intubation, tracheotomy, suctioning off, inhalation, breathing gymnastics.
2) Supplementing circulation with blood, plasma, blood substitutes, electrolyte Laevosan solution achieves in the periphery: heat output; in the brain: rinsing effect, carrying off of CO_2; in the kidney: promotion of diuresis; assiste: permanent catheter, perhaps suction-drainage, bladder rinsing, Theophyllin rectally, Euphyllin intravenously.
3) Treatment of hyperthermia by circulation filling, vegetative dampening, ventilator.
4) Pain control. Novalgin in infusion: Dosage corresponding to symptoms, then Hydergine intramuscularly, 15 drops of dihydroergotamine twice daily.
5) Nutrition: Infusions, tube buttermilk-based feeding. Oral feeding, gradual food build-up.
6) General care: Stomach tube, perhaps suction-drainage; permanent catheter, perhaps suction-drainage; care of the bladder; care of the skin; decubitus prophylaxis. Eye care: Paraffin drops, mouth and nose care, bronchial care, passive movements of all joints, rest on the side. Waking drugs, cortisone derivates, ACTH, and preparations of the posterior lobe of the hypophysis were not required if respiration and circulation stand up to their biological fnuctions. We administer antibiotic drugs if there are sure signs for an infection.

Half-hourly control of blood pressure, pulse, and rectal temperature, and exact recording on the observation sheet, of the measurements obtained are essential in the first few days. Liquid balance and observation sheets are guides fod therapy. Success is inconceivable without devoted dare by the nurses.

Résumé: Le but de la thérapeutique moderne des lésions cérébro-craniennes graves est, après le traumatisme primaire qui a atteint le cerveau, de prévenir les complications secondaires telles que pneumonie, œdème cérébral et hyperthermie centrale. C'est ce qu'on s'efforce d'atteindre en observant ou reconstituant autánt que possible les conditions physiologiques de la respiration, de la circulation et du fonctionnement rénal.

1. Rendre libres et maintenir libres les voies respiratoires par intubation, trachéotomie, drainage par aspiration, inhalation, gymnastique respiratoire.

2. Le réapprovisionnement de la circulation en sang, plasma, suc-

cédané du sang, solution d'électrolyte-laevosan provoque dans la périphérie: débit de chaleur; dans le cerveau: effet d'irrigation, évacuation de CO_2; dans le rein: activation de la diurèse; à titre d'appoint: sonde à demeure, éventuellement drainage à siphon, lavage vésical, théophylline par voie rectale, euphylline en intraveineuse.

3. Traitement de l'hyperthermie par réapprovisionnement de la circulation, sédation végétative, ventilateur.

4. Lutte contre la douleur. Novalgine incorporée à la perfusion: dose correspondant à la symptomatique, puis hydergine en intramusculaire, gouttes de dihydroergotamine 2×15 par jour.

5. Alimentation: perfusions, gavage par sonde œsophagienne à base de babeurre. Nourriture par voie buccale, progressivement croissante.

6. Soins généraux: sonde gastrique, évent. drainage à siphon, soins de la vessie, hygiène de la peau, prophylaxie du décubitus. Hygiène des yeux: gouttes de paraffine. Hygiène de la bouche et du nez, toilette des bronches, mouvements passifs de toutes les articulations, décubitus latéral. Médication réveillante, dérivés de cortisone, ACTH et produits posthypophysaires s'avérèrent inutiles quand respiration et circulation suffisent à leurs fonctions biologiques. L'auteur ne prescrit des antibiotiques que quand les signes d'une infection ne laissent aucun doute.

Le contrôle, effectué toutes les ½ heures, de la tension, du pouls et de la température rectale et le relevé précis su la fiche d'observation de tous les chiffres recueillis sont absolument indispensables les premiers jours. Le bilan humoral et les fiches d'observation sont les indicateurs de la thérapeutique. Un succès est impensable sans un dévouement sans limite de la part des infirmières.

Primäres Trauma

Eine Commotio cerebri kommt zustande, wenn die Hirnmasse während einiger tausendstel Sekunden eine negative Beschleunigung gegenüber dem Schädelknochen erfährt, die größer ist als das Fünfhundertfache der Beschleunigung beim freien Fall.

Als Mindestgröße, welche die Beschleunigung haben muß, damit Bewußtlosigkeit auftritt, wurde für den Menschen 8–9 m/sec^2 ermittelt.

Die Toleranzbreite der Hirnsubstanz für mechanische Wellen hängt von ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften ab. Protoplasma ist physikalisch-chemisch ein Kolloid, das im Sol- oder im Gelzustand vorliegen kann. Durch mechanische Einwirkungen können zahlreiche Kolloide vom Gel- in den Solzustand übergeführt werden, und aus dem Sol kann sich danach spontan wieder ein Gel bilden. Diese Fähigkeit eines kolloiden Systems wird „Thixotropie" genannt.

Hallervorden u. *Quadbeck* haben am *Max-Planck*-Institut den experimentellen Nachweis erbracht, daß das menschliche Gehirn ein thixotropes Gel darstellt, das durch mechanische Kräfte reversible Strukturveränderungen erfahren kann. Leber, Niere und Muskulatur zeigen praktisch keine Thixotropie. Daraus wird verständlich, warum das Gehirn eine so starke Stoßempfindlichkeit besitzt und ein durch mechanische Kräfte bedingter weitgehender Ausfall eines Organs ohne nachweisbare anatomische Veränderungen im tierischen Organismus sonst nicht beobachtet wird. Ein Zusammenhang zwischen thixotropen Eigenschaften und posttraumatischem Hirnödem ist wahrscheinlich. *Gänshirt* definiert das Hirnödem als pathologische Vermehrung von Wasser und Elektrolyten im extravasalen Raum des Gehirns. Die Druckkräfte im Ödembereich verringern den intravasalen Raum der Venen, Venolen und Kapillaren, sobald der Blutdruck unter den Druck des Ödems sinkt. Daraus erfolgt eine Abnahme der Durchblutung und der Sauerstoffsättigung im Ödembereich. Elektrophysiologische Untersuchungen von *Harreveld* u. *Lloyd* haben einen rapiden Abfall des Membranpotentials am Neuron ergeben, wahrscheinlich durch Versagen der Natrium-Kalium-Pumpe, die den Anionenüberschuß in der Zelle gewährleistet. Neben der mechanischen Genese des Hirnödems besteht bei Schädelverletzten die Gefahr der Neigung zum Hirnödem durch respiratorische Insuffizienz nach Aspiration von Erbrochenem, von Blut oder nach Störungen von seiten des Atemzentrums. *Bernsmeier* hat bei einer Erhöhung der arteriellen Kohlensäurespannung um 2 Vol% den intrakraniellen Druck auf doppelte Werte ansteigen gesehen. Dabei kann eine Verminderung der Sauerstoffversorgung im Hirngewebe um 40% und mehr gemessen werden.

Die sogenannte **Entwässerungstherapie des Hirnödems** mit hypertonen Infusionslösungen, Diuretika und drastischer Flüssigkeitskarenz führt zu einer Bluteindickung, damit aber zu einer weiteren Stromverlangsamung, einer noch schlechteren Sauerstoffversorgung und Minderung des Spüleffektes des Blutes. Neben einer beachtlichen Kreislaufbelastung kommt es über Osmorezeptoren zu hochgradiger Einschränkung der Nierensekretion mit Retention harnpflichtiger Substanzen im Blut, welche ihrerseits wieder die Gefahr des Hirnödems bergen. Diese Gefährdung der Nierenfunktion *(H. Baur)* kann besonders bei älteren Verletzten zu irreversiblen Schäden führen. *Baur* hat immer wieder darauf hingewiesen, daß die Voraussetzungen der Nierenfunktion beim Kreislauf liegen.

Die effektive Durchblutung ist die Voraussetzung der Filtration. Als Folge von Eingriffen in den Wasser-Elektrolyt-Haushalt muß über die Funktionsstörung oder die folgende sekundäre Insuffizienz der Nieren eine zusätzliche Störung des Wasser-Elektrolyt-Haushaltes eintreten. Der Versuch, durch Austrocknung und hypertone Lösungen eine „Entwässerung" zu erzwingen, erscheint demnach unter einem neuen Gesichtswinkel.

Wir verwenden beim frisch eingelieferten Schädelverletzten grundsätzlich isotone Compensan-Lösungen mit Zusatz von Venostasin und Euphyllin. Damit glauben wir der Besserung der Kreislaufverhältnisse, der Hirndurchblutung und der adäquaten Voraussetzung der Nierenfunktion zu dienen. *P. Huber* (Bern) beschreibt die günstige Wirkung von 800 bis 1200 ml Blut- oder Plasmatransfusionen durch Vermehrung der Blutumlaufmenge und Senkung der Kohlensäurespannung bei schweren Hirntraumen. Unbedingt notwendig scheint uns die Führung einer Flüssigkeitsbilanz, beim bewußtlosen Schädelverletzten das Anlegen eines Dauerkatheters, da das Harnvolumen pro Stunde als das sicherste Symptom des effektiven Blutvolumens gilt und direkt in den Dienst der Erfolgssteuerung der Therapie gestellt werden kann.

Bei Hirnaustritt oder anderer Gefahr akuten Gehirnödems geben wir wie *P. Huber* (pers. Mitteilung) und *Krayenbühl* bis zu 1,0 g Harnstoff per kg Körpergewicht in Invertzuckerlösung gelöst i.v. Dadurch kommt es meist innerhalb von vier Stunden zu einer Harnausscheidung bis zu 2000 ml und zu einer intra operationem verifizierbaren Entquellung des Gehirns. Diese Methode verlangt laufende Blutharnstoffkontrollen und ist kontraindiziert bei intrakranieller Blutungsgefahr und bei Volummangelkollaps des Kreislaufs. Bei weniger dramatischen Fällen beschränken wir uns auf die diuresefördernde, Venen- und Liquordruck senkende Wirkung von Euphyllin i.v. Stärkere diuretische Wirksamkeit fanden wir bei der von *Esch* und *Polzer* angegebenen rektalen Anwendung von 2 g Theophyllin in 100 ml Wasser. Bestehen neben dem Schädeltrauma ausgedehntere Verletzungen, dann kommt es im Rahmen der Proteolyse zum Freiwerden toxischer Produkte, wie Nekrosin und Pyrexin, zur sterilen Entzündung, wie sie *Schuhmacher, Perkorinen, Hartenbach* und *Heilmeyer* beschrieben haben. In solchen Fällen geben wir Periston-N und sehen in der Anwendung dieses entgiftenden Polyvinylpyrrolidins gleichzeitig eine Prophylaxe gegen das Hirnödem. Das Periston-N mit seinem mittleren Molekulargewicht von

12 600 soll stärker hindrucksenkend wirken, weil in der Gewichtseinheit bei gleicher Konzentration mehr Teilchen enthalten sind. Die Ausscheidung erfolgt aber dementsprechend schneller als die von Periston mit dem Molekulargewicht von ca. 38 000. Diese höhermolekularen Fraktionen wirken weniger intensiv, aber länger anhaltend, weil die Ausscheidung verzögert wird. Eine sinnvolle Kombination in der Anwendung hochmolekularer Substanzen ergibt sich aus den klinischen Befunden und aus der Beobachtung der Reaktionen der sterilen Entzündung. Humanalbumin schätzen wir als Entquellungsmittel und Eiweißspender.

Aus den Arbeiten von *Esch, Saiko* und *Heeger* haben wir gesehen, daß unter Karboanhydrasehemmern wie Diamox vermehrt Natrium, Kalium und Bikarbonat ausgeschieden wird, so daß es zu einer Azidose kommen kann, die wir beim Schädelverletzten schon von seiten der respiratorischen Insuffizienz fürchten. Außerdem hemmt eine Azidose die Wirkung von Diamox. Chlotride entfaltet zwar bei Alkalose und Azidose seine diuretische Wirkung, führt aber zu einer beträchtlichen Salzausscheidung. Hypokaliämien bis zu Serumwerten unter 3 mval wurden gefunden und konnten durch orale Kaliumgaben erst nach Absetzen des Diuretikums beeinflußt werden. Wir versuchen bei schweren Schädel-Hirn-Traumen, ohne derart eingreifende Diuretika auszukommen, weil wir glauben, so die traumatisch bedingten Elektrolytverschiebungen besser überblicken und behandeln zu können.

Die ausgeschiedenen Wasser- und Elektrolytverluste ersetzen wir zunächst im Rahmen des Mindestbedarfs durch entsprechende Elektrolytlösungen in 5% Lävulose. Glukose erscheint uns weniger geeignet, da sie einerseits im Gegensatz zur Lävulose die Blut-Hirn-Schranke passiert und andererseits, nach den Untersuchungen von *Carstensen,* die Kaliumausscheidung im Harn um 5—40% erhöht. Aus der Gegenüberstellung von Einfuhr, Harnvolumen pro Stunde und spezifischem Gewicht kann man sich ein Bild über die Kreislauf- und Flüssigkeitsverhältnisse machen und die Prophylaxe des Hirnödems sinngemäß lenken.

Neben Trauma und respiratorischer Insuffizienz sieht *P. Huber,* Bern, in der zentrogenen Hyperthermie eine Disposition zum Hirnödem, da das Hirnvolumen bei Abkühlung geringer wird und bei Erwärmung zunimmt. Nach *Brönnimann* wirken intermolekulare Kräfte der Eiweißmoleküle in der Hirnsubstanz der Quellbarkeit entgegen. Diese Kräfte nehmen bei Abkühlung zu und verlieren bei Erwärmung an Wirksamkeit. Auf die therapeutische Beeinflussung der Hyperthermie wird noch zurückzukommen sein.

Bei schweren Schädel-Hirn-Traumen mit tagelanger Bewußtlosigkeit kann nach dem bisher Ausgeführten eine Stoffwechselstörung im Gehirn angenommen werden. Schon das Absinken des Sauerstoffdruckes schädigt die oxydative Phosphorylierung. Phosphatverbindungen werden aber im Gehirn normalerweise fast ebenso stark umgesetzt wie in Leber und Muskel. Dabei nehmen Vitamin B-Komplex, Kokarboxylase, Zytochrome und Phosphatasen wichtige Funktionen ein. Die Fermentbausteine für den Gehirnstoffwechsel werden nach *Albert* hauptsächlich von der Leber geliefert. *K. Bloch* ist der Ansicht, daß Sauerstoffmangel des Gehirns, Ferment- und Vitaminmangel des Gehirns oder eine Leberschädigung mit Mangel der Fermentbausteine Störungen des Gehirnstoffwechsels auslösen können. Wir geben bei bewußtlosen Schädelverletzten in den ersten Tagen Berolase i.v. (beginnend mit 150 mg die), Vitamin B-Komplex und Leberschutztherapie dagegen bis über die Bewußtseinsaufhellung hinaus.

Respiratorische Insuffizienz

Bei Atem- und Kreislaufstörungen hat immer die Atmung den Vorrang, weil ihr Aussetzen rascher zum Tode führt als ein Kreislaufversagen. Die erste Sorge für den bewußtlosen Schädelverletzten gilt deshalb der Freimachung und Freihaltung der Atemwege. Oft kommt es schon am Unfallort zu einer Aspiration von erbrochenem Mageninhalt oder Blut. Bei tief bewußtlosem, reflexlosem Verletzten, der mit röchelnder Atmung und zyanotischer Gesichtsfarbe eingeliefert wird, liegt der Gedanke an Aspiration nahe. *Wiemers* weist darauf hin, wie wichtig es ist, auch ohne diese Symptome daran zu denken, daß der schützende Rachen- und Hustenreflex knapp nach dem Unfall ausfallen kann und zur Zeit der Einlieferung wieder auslösbar ist. Die posttraumatisch wirksame zentrale Atemdepression vergrößert die Gefahren der Aspirationspneumonie. Schon normalerweise bleibt am Ende einer Inspiration ein Teil des inspirierten Luftvolumens in Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Trachea, Bronchien und Bronchiolen, ohne überhaupt am alveolaren Gasautausch teilnehmen zu können. Das Volumen dieses anatomischen Totraums kann bei bestehendem Emphysem, bei Pleuraadhäsionen oder in Bronchiektasien eine bedeutende Vergrößerung durch funktionellen Totraum erfahren. Je oberflächlicher die Atemexkursionen, um so mehr überwiegt die Totraumventilation über die

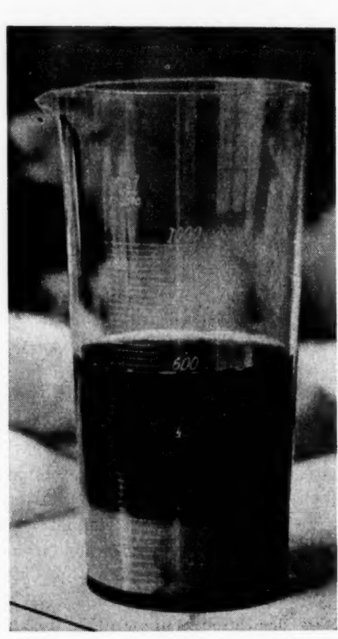


Abb. 1: Durch Absaugen aus der Trachealkanüle konnten bei einem zwanzigjährigen bewußtlosen Schädelverletzten in den ersten 24 Stunden 200 ml grober Bodensatz gewonnen werden: An der Unfallstelle erbrochener und aspirierter Mageninhalt.

tatsächliche alveoläre Ventilation, die allein für den Gasaustausch wesentlich ist. Strömungsbehinderung durch Sekret einer vorher schon bestehenden Bronchitis, durch aspirierten Mageninhalt oder Blut verschlechtert nicht nur zusätzlich die Möglichkeit alveolärer Sauerstoffsättigung des Blutes, sondern erhöht auch den exspiratorischen Strömungswiderstand in bedrohlicher Weise *(Felder).*

Das Atemzentrum paßt sich allmählich den veränderten Blutgasverhältnissen an. *Bernsmeier* und *Fruhmann* betonen, daß das Atemzentrum dann nicht mehr auf die erhöhte CO_2-Spannung anspricht, sondern über Chemorezeptoren des Karotissinus und des Aortenbogens durch den Sauerstoffmangel gesteuert wird. Ist die Pufferkapazität des Blutes erschöpft,

dann sinkt das arterielle pH unter den Normwert 7,4; es entsteht die manifeste respiratorische Azidose. Die Verminderung des alveolaren und arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und der Anstieg der Kohlensäurespannung führen über eine Engstellung der pulmonalen Gefäße zu einer Widerstandserhöhung im kleinen Kreislauf. Die Belastung des rechten Ventrikels durch diese Drucksteigerung im Pulmonalisgebiet, die mangelhafte Sauerstoffsättigung in der Alveole und die behinderte CO_2-Abgabe führen zur Gefährdung der normalen Permeabilitätsverhältnisse des Gehirns, auf die schon bei der Besprechung des Hirnödems hingewiesen wurde. Daß diese Gefahr beim traumatisierten, möglicherweise im Sinne der Thixotropie veränderten Hirngewebe besonders groß ist, bedarf keiner Erläuterung. Wenn eine zentrale Hyperthermie medikamentös dämpfende Maßnahmen erfordert, sollte man daran denken, daß Phenothiazine, Dolantin und Agrypnal die Ansprechbarkeit des Atemzentrums auf physiologische Reize herabsetzen und dadurch den Gasaustausch zusätzlich behindern.

Aus den vorstehenden Gründen haben zahlreiche Autoren die frühzeitige Tracheotomie an allen Verletzten gefordert, wenn eine Aspiration gefunden oder vermutet werden kann, wenn mit länger als 24 Stunden dauernder Bewußtlosigkeit zu rechnen ist oder zusätzliche Rippenserienfrakturen, Emphysem und Bronchitis die Entwicklung einer respiratorischen Insuffizienz erwarten lassen. Manche verlangen die Tracheotomie bei Schädelverletzten jenseits des fünfzigsten Lebensjahres, wenn auch zunächst die traumatisch bedingte zentrale Störung keinen akut bedrohlichen Eindruck macht. Ein starrer Thorax und chronische Emphysembronchitiden können im Verein mit auch nur geringer zentraler Atemdepression zu ausgedehnten konfluierenden Bronchopneumonien führen, deren deletäre Wirkung auf den Kreislauf meist nicht mehr beeinflußt werden kann. Die Sorge um die Freihaltung der Atemwege sollte schon am Unfallort einsetzen. Immer wieder müssen wir sehen, daß bewußtlose Schädelverletzte in Rückenlage eingeliefert werden. Aspiration von erbrochenem Mageninhalt, von Blut aus Nase oder frakturierter Schädelbasis führen dann zu den geschilderten Komplikationen der respiratorischen Insuffizienz und zur Pneumonie. Die Seiten- oder Bauchlagerung des bewußtlosen Verletzten im Rettungsfahrzeug und die Anwendung eines einfachen Sauggerätes könnten ohne große Kosten in vielen Fällen lebensrettend wirken, wenn schon die orotracheale Intubation am Unfallort aus verschiedenen Gründen abgelehnt wird. An dieser Stelle sei auch auf die wichtige Frage der Transportgeschwindigkeit hingewiesen.

Friedhoff und *Hoffmann* haben Blutdruckmessungen an Verletzten während der Fahrt im Notfall-Arztwagen beschrieben. Die Autoren betonen, daß der Transport eine Belastung für jeden Schwerverletzten darstellt. Bei großer Fahrgeschwindigkeit gefährden longitudinale Schwankungen den mühsam aufrechterhaltenen zentralisierten Kreislauf. Vertikale Schwankungen erregen das Vestibularsystem und können auch beim bewußtseinsklaren schockierten Verletzten zum Erbrechen führen. Horizontale Schwankungen während der Fahrt komplizieren die Wundverhältnisse an Knochenbrüchen, vertiefen den Schockzustand durch vermehrte Schmerzen und erhöhen die Gefahr der Fettembolie. Die rasende Fahrt der Rettungswagen mit blinkendem Blaulicht und heulender Sirene mag den Zuschauern einen dramatischen Einblick in die opfermutige Hilfsbereitschaft unseres Rettungsdienstes geben, aber sie schadet dem Verletzten, sie gefährdet den Straßenverkehr und die Besatzung der Rettungsfahrzeuge. Die „betont langsame Fahrt" mit Schwerverletzten, wie sie im Kriege selbstverständlich war, würde dazu beitragen, viele Verletzte mit besseren Kreislaufverhältnissen ihrer Versorgung zuzuführen, als es bisher der Fall ist. Es erscheint sinnlos, durch einen raschen Transport Zeit sparen zu wollen, wenn sie dann vier- und fünffach bei der Behandlung des vertieften Schocks bis zur Erreichung der Operationsfähigkeit wieder verlorengeht.

Wurde die Tracheotomie durchgeführt, dann ist der anatomische Totraum wesentlich verkleinert. Die Bronchialtoilette kann unter Umgehung der Vagusreflexe im Larynx jederzeit durchgeführt werden. Aber die Filter-, Anfeucht- und Erwärmungsfunktion des Nasen-Rachen-Raumes ist gleichzeitig ausgeschaltet und muß durch entsprechende Maßnahmen kompensiert werden.

Soweit nicht Begleitverletzungen durch entsprechende ruhigstellende Verbände eine Seitenlagerung verhindern, wird der Verletzte alle 3—4 Stunden zur Seite gedreht. Damit ist die Drainage des rechten und linken Bronchus ermöglicht. Manche Autoren empfehlen Oberflächennetzmittel wie Tacholiquin zur Verflüssigung des zähen Bronchialsekrets. Wir halten die Anwärmung der Atemluft auf 28° und die Anreicherung mit Feuchtigkeit für die schonendste Methode der Sekretverflüssigung. Nach der bei der Besprechung des Hirnödems schon zitierten Auffassung *Brönnimanns* verlieren die intermolekularen Kräfte in den Eiweißmolekülen bei zunehmender Erwärmung an Wirksamkeit. Diese Eigenschaft wirkt sich unter hochgradiger Feuchtigkeitsanreicherung erwärmter Atemluft in Form der Verflüssigung der Schleimmassen aus. Absaugen mit, wo möglich, sterilen Kathetern kann dann mühelos durchgeführt werden.

Weil das Atemzentrum unter Umständen nicht mehr auf die CO_2-Spannung, sondern auf den Sauerstoffmangel anspricht, geben wir niemals reinen Sauerstoff, sondern setzen in den ersten Tagen ca. zwei Liter Sauerstoff pro Minute der angefeuchteten, angewärmten Frischluft, die wir mittels Membranpumpe aus dem Freien gewinnen, zu. Dreistündlich Inhalieren mit Kamillentee, Euphyllin oder Eukalyptusöl vertieft die Atemexkursionen und verbessert den Sekretabfluß aus den Luftwegen. Die i.v. Anwendung von Euphyllin, die zur Förderung der Diurese als Teil der Hirnödemprophylaxe schon besprochen wurde, mag hier im Hinblick auf die Erweiterung der pulmonalen Strombahn, die broncholytische Wirkung und die zentrale Atemstimulation noch einmal erwähnt werden.

Als wertvolles Mittel der Pneumonieprophylaxe hat sich uns die aktive Atemgymnastik erwiesen, die in überraschend vielen Fällen auch von somnolenten Schädelverletzten durchgeführt werden kann. So hat eine 22j. Studentin drei Wochen lang bei wechselnder, meist somnolenter Bewußtseinslage auf eindringliches Zureden hin ausgiebige Atemgymnastik betrieben. Nach Wiedererlangen des vollen Bewußtseins bestand für diese drei Wochen eine totale Amnesie.

Bei nicht tracheotomierten Verletzten verwenden wir ein einfaches Spielzeugwindrad, das durch kräftige Exspiration in Drehung versetzt wird. An der grobgeschätzten Umdrehungszahl erkennt man leicht die Zu- oder Abnahme des Exspirationsvolumens. So kann man sich ein ungefähres Bild von der Ergiebigkeit der CO_2-Abatmung machen. Der kräftigen Exspiration folgt zwangsläufig eine verstärkte Inspiration. Schon nach mehreren Atemübungen fällt die bessere Durchblutung der Gesichtshaut und der Kapillaren im Thoraxbereich auf. Wir wenden diese Methode auch bei allen Verletzten an, die wegen Extensionsbehandlung oder aus anderen Gründen wochenlang ans Bett gefesselt sind.

Außer der günstigen Wirkung auf Atmung und Kreislauf scheinen die bunten Windräder, vielleicht als längst vergessenes Symbol der eigenen Kindheit, beim bewußtseinsklaren Patienten auch psychisch stimulierend zu wirken. Wir schätzen die aktive Atemgymnastik noch aus einem anderen Grund: Wenn man dem Patienten sagt, daß er durch diese täglichen Übungen die Lungenentzündung verhindern, seine Kreislaufverhältnisse bessern und damit selber den Heilungsverlauf günstig beeinflussen kann, scheint uns das eine Maßnahme von wertvoller suggestiver Wirkung.

Wir legen bei jedem tracheotomierten Verletzten einen Polyvinyl-Magenschlauch als Nasensonde an, den wir in den ersten Tagen mit einer Heberdrainage verbinden. So vermeiden wir neuerliches Erbrechen. Die posttraumatische reflektorische Magen-Darm-Atonie führt zur Gärung von Speiseresten und verschlucktem Blut im Magen und damit zur Überdehnung der Magenwand. Die Heberdrainage leert den Magen in schonender Weise ohne große Elektrolytverluste. Sobald, nach etwa 2—3 Tagen, grünliches Dünndarmsekret in der Drainage erscheint, beginnen wir durch denselben Schlauch mit schonender Sondenernährung. Meist kommt dann, sofern keine Hypokaliämie besteht, mit Einsetzen der Produktion der Verdauungssäfte die Peristaltik in Gang.

(Schluß folgt)

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Ernst Heftner, Unfallchirurgische Abteilung des Hanusch-Krankenhauses, Wien 14, Heinrich-Collin-Straße 30.

DK 616.831 - 001 - 085

Aus der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf (Chefarzt: Dr. med. *Hubert A. Hötzl*)

Die Behandlung chronischer Leberentzündungen und Leberzirrhosen mit Leber-Mitochondrien-Suspensionen

von HUBERT A. HÖTZL

Zusammenfassung: Es wird über die klinische Prüfung einer neuen Lebertherapie berichtet. Durch die parenterale Zufuhr von lyophilisierten Leber-Mitochondrien-Suspensionen ließ sich bei 13 Kranken mit chronischer Hepatitis und bei 30 Kranken mit Leberzirrhose ein oft überraschend guter Therapieeffekt erzielen. Eine optimale Dosierung, wie sie im Tierexperiment ermittelt wurde, konnte für die Klinik noch nicht gefunden werden.

Die bisherigen klinischen Ergebnisse lassen es gerechtfertigt erscheinen, dieser neuen Forschungsrichtung der Lebertherapie auf breiterer Basis nachzugehen.

Auch für die Behandlung anderer Krankheiten könnten sich auf dieser Grundlage völlig neue Möglichkeiten ergeben.

Summary: A report is made on clinical experiences with a new type of liver therapy. Surprisingly good therapy results could be achieved on 13 patients with chronic hepatitis and on 30 patients with liver cirrhosis, by parenteral administration of lyophilised liver-mitochondria suspensions. It was not yet possible to find the optimum dosage for the treatment, as was the case in animal tests.

The clinical results obtained so far justify pursueing this new direction of liver therapy research on a large scale.

On this basis, there might also be completely new possibilities for the treatment of other diseases as well.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de l'expérimentation clinique d'une nouvelle hépato-thérapie. Grâce à l'apport parentéral de suspensions de mitochondries du foie à 13 malades souffrant d'hépatite chronique et à 30 malades présentant une cirrhose du foie, il obtint un effet thérapeutique, dont l'excellence fut souvent surprenante. Il n'a pas encore été possible de trouver, pour la clinique, une posologie optimum telle qu'on l'a établie dans l'expérimentation animale.

Les résultats cliniques enregistrés jusqu'ici font apparaître justifié de persévérer dans cette nouvelle orientation de recherche de l'hépatothérapie sur une base plus large.

De même pour le traitement d'autres maladies, il se pourrait fort bien que des possibilités entièrement nouvelles naissent sur cette même base.

In die Reihe der Krankheiten, die heute therapeutisch nur unzureichend beeinflußt werden können, gehören die chronische Hepatitis und die Leberzirrhose. Sowohl bei der chronischen Hepatitis als auch bei der Leberzirrhose können durch verschiedenartige relativ geringfügige äußere Einflüsse Stoffwechselentgleisungen ausgelöst werden, die zum Untergang des Leberparenchyms führen. Das oft tödlich verlaufende Coma hepaticum ist der klinische Ausdruck für dieses Stoffwechselversagen.

In den letzten 25 Jahren haben aber gerade diese chronischen Leberkrankheiten nach den statistischen Angaben erheblich zugenommen. In diesem Zeitraum war es möglich, die Leberdiagnostik weitgehend zu verbessern und zu verfeinern; der Therapie ist es aber nicht gelungen, im gleichen Maße mit der Diagnostik Schritt zu halten, obwohl es an vielseitigen und verschiedenartigen Behandlungsvorschlägen nicht gefehlt hat.

Aus diesem Grunde ist der heutige Stand der Lebertherapie unbefriedigend. Es ist daher das verständliche Bemühen der Klinik, nach neuen und umfassenderen Therapiemöglichkeiten zu suchen.

In Verfolgung dieses Bestrebens stellten wir tierexperimentelle Untersuchungen beim akuten Tetrachlorkohlenstoffschaden der Rattenleber mit arteigenen (4 und 7) und artfremden (9 und 10) **Leber-Mitochondrien-Suspensionen** (LMS) als Therapie an.

Als Mitochondrien bezeichnet man granuläre bis fadenförmige Gebilde, die im Zytoplasma aller Organzellen vorkommen. Ihre Größe schwankt zwischen 0,5 und 2 μ. Ihre Aufgabe im Zellstoffwechsel besteht in der Durchführung der Zellatmung (Endoxydation der

Nährstoffe unter Energiegewinn). Nach möglichst schonender Zerkleinerung (Homogenisierung) von Organgewebe in einem geeigneten Suspensionsmedium lassen sich die Mitochondrien dieses Organbreies mit unterschiedlichen Beschleunigungen (Differentialzentrifugierung) als reines Sediment gewinnen. Die Reinheit dieses Sedimentes läßt sich phasenoptisch und biochemisch nachweisen.

Tatsächlich scheinen die Mitochondrien ein neuartiges therapeutisches Prinzip zu verkörpern, denn durch parenterale Zufuhr von LMS konnte prophylaktisch und auch therapeutisch im Tierexperiment ein hervorragender Schutzeffekt erzielt werden. Aber auch bei anderen Tierversuchen, z. B. am hypodynamen Froschherzen, zeigten sich ähnliche reproduzierbare Ergebnisse.

Die therapeutischen Grundlagen und die Ergebnisse dieser Therapie an der Rattenleber wurden von uns bereits 1956 veröffentlicht (4).

Laudahn hat in seiner Monographie „Morphologie, Biologie und Patho-Physiologie der Mitochondrien" (8) eine Zusammenfassung der theoretischen und klinischen Probleme der Mitochondrienforschung gegeben und darin bereits auf diese klinischen Versuche hingewiesen.

Auf Grund der guten Ergebnisse und der Reproduzierbarkeit des Therapieeffektes im Tierexperiment haben wir uns zur klinischen Anwendung entschlossen. Für die **Therapie in der Klinik** wurden ausschließlich lyophilisierte LMS von gesunden Rindern bzw. Kälbern verwendet, die vor der Schlachtung ausreichend lange beobachtet worden waren. Bei der Herstellung wurde streng darauf geachtet, daß Übertragungen von Infektionen und Zoonosen ausgeschlossen werden konnten. Die ideale Anwendungsform für die Klinik wären Frischmitochondrien. Diese ist aber deshalb nicht durchführbar, weil Frischmitochondrien nur begrenzt haltbar sind und der Zeitraum für eine bakteriologische und serologische Prüfung wesentlich größer ist, als ihrer Haltbarkeit entspricht. Der Stickstoffgehalt der lyophilisierten Kalbslebermitochondrien betrug im Mittel 2,5 mg/ml. Alle Lyophilisate zeigten bei der biochemischen Kontrolle im *Warburg*-Versuch eine erhaltene Atmung, und bei zahlreichen Lyophilisaten war auch eine erhaltene Phosphorylierung nachweisbar. Elektronenmikroskopische Untersuchungen ließen jedoch erkennen, daß die Struktur der Mitochondrien in den Lyophilisaten nicht immer erhalten blieb (12).

Methodik

Für diesen ersten klinischen Therapieversuch wurden Patienten mit chronischer Hepatitis und nicht dekompensierten Leberzirrhosen ausgewählt. Wir können nun einen Therapiezeitraum von 3 Jahren überblicken. In dieser Zeit wurden insgesamt 66 Patienten mit Mitochondrien behandelt. Von dieser Zahl erlauben 13 Patienten mit chronischer Hepatitis und 30 Patienten mit Zirrhose eine kritische Auswertung, da bei ihnen die Voraussetzung eines individuell ausreichenden Beobachtungszeitraums gegeben war. Wir haben daher in unsere Statistik nur Patienten aufgenommen, die wir noch wenigstens 6 Monate nach der Beendigung der Behandlung, zum Teil ambulant, weiter kontrollieren konnten. Die Injektionen wurden ausnahmslos intramuskulär gegeben. Wir wählten drei verschiedene Dosierungsgruppen: Die eine Gruppe bekam täglich 1 ccm, die zweite jeden 2. Tag 2 ccm und die dritte jeden 4. Tag 5 ccm bis zur Gesamtmenge von 30 ccm LMS. Als Kriterium für diese Therapie wurden in bestimmten Zeitabständen mindestens zweimal vor der Behandlung und während der Behandlung in wöchentlichen Abständen folgende 11 diagnostische Untersuchungen durchgeführt:

*Weltmann*sches Koagulationsband,
Takata-Ara nach *Mancke-Sommer*,
Thymoltest,
Serum-Bilirubin,
Glutaminoxalessigsäure-Transaminase (GOT),
Glutaminpyruvat-Transaminase (GPT),
Lactatdehydrogenase (LDH, Milchsäuredehydrogenase),
Milchsäure (MS),
α-Ketoglutarsäure (KGS),
Adenosintriphosphorsäure (ATP),
Brenztraubensäure (BTS).

Die Aktivitäten und Konzentrationen der Fermente und Stoffwechselzwischenprodukte im Blut wurden mittels optisch-enzymatischer Methoden bestimmt, wie sie seit Jahren in unserer Klinik routinemäßig durchgeführt werden (5 und 6).

Bei Patienten mit gleichen Voraussetzungen wurden im Städtischen Krankenhaus Berlin-Neukölln (Prof. Dr. *Holldack*) durch *Gutsche* außerdem noch Eisenbestimmungen im Serum, der Bromsulphaleintest und Laparoskopien mit Biopsien vorgenommen. (Herrn Prof. Dr. *Holldack* und Herrn *Dr. Gutsche* möchte ich für die Überlassung ihrer Untersuchungsergebnisse danken.)

Bei unseren ersten 25 Patienten wurde ferner noch eine Komplementbindungsreaktion auf Antikörper gegen Rinder- und Mitochondrieneiweiß durchgeführt. Alle Patienten, die eine Wiederholungskur mit LMS bekamen, wurden vorher getestet (Intrakutantest 1:1000, 1:100, 1:10). Die Anwendung der LMS erfolgte so, daß eine Gruppe ohne jede andere Lebertherapie nur LMS allein bekam, eine zweite bekam LMS nach vorhergegangener erfolgloser Lebertherapie und eine dritte LMS in Kombination mit einer der sonst üblichen Lebertherapien.

Die gesamten Befunde wurden nach kritischen Gesichtspunkten statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Die intramuskulären Injektionen von LMS wurden, unabhängig von der Dosierung, gut vertragen. Örtliche oder allgemeine Reaktionen traten nicht auf. Keine Behandlung mußte wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden. Allergische Reaktionen wurden nicht beobachtet. Die Komplementbindungsreaktion, die bei 25 Patienten geprüft wurde, verlief negativ. Auch bei mehrfacher Wiederholung der Kur in verschiedenen Zeitabständen von einem Monat bis zu einem Jahr kam es zu keiner der oben beschriebenen Reaktionen. (Die Kur wurde in einem Fall viermal wiederholt.) Bereits nach den ersten Injektionen wurde nach einer vorübergehenden leichten Müdigkeit ein besserer Appetit, ein besserer Schlaf und ein gesteigertes Wohlbefinden angegeben. Mitunter kam es auch zu einer verstärkten Diurese. Auffallend war der schnelle Rückgang der Lebervergrößerung. Auch die Konsistenz der Leber wurde deutlich weicher.

Vor der gesamtstatistischen Zusammenfassung werden nun einige **Einzelverläufe** angeführt und graphisch dargestellt.

Frau L. Ba., 56 Jahre alt: Die Patientin hatte im August 1958 Gallenkoliken mit Ikterus und mußte 7 Wochen lang im Krankenhaus behandelt werden. Im November 1958 wieder Gallenkoliken mit neuerlichem Ikterus. Im Dezember 1958 Cholezystektomie und Appendektomie. Bei der Operation wurde makroskopisch und mikroskopisch eine Leberzirrhose festgestellt. Im Anschluß an die Operation starkes Schwächegefühl mit Unlust und leichter Übelkeit. Nach 10 Injektionen von je 2 ccm LMS Entlassung aus der Klinik (Mitte Februar 1959) nach weitgehender Besserung des Fermentstatus. Weitere ambulante Kontrolle. Durch starke häusliche Beanspruchung wieder Zunahme des Schwächegefühls. Neuerliche Klinikaufnahme am 10. 6. 1959. Bei der Aufnahme fand sich ein Subikterus und eine

handbreit vergrößerte derbe Leber. Am 12. 6. 1959 wurde mit der zweiten Kur begonnen. Patientin bekam insgesamt 6 Injektionen von je 5 ccm LMS in viertägigen Abständen. Entlassung am 10. 7. 1959. Die Behandlung erfolgte ausschließlich mit LMS, auch unter Verzicht auf Vitamingaben. Neben der Tatsache, daß es sich bei der zweiten Krankenhausaufnahme um eine ausschließliche LMS-Behandlung handelte, die zu einer völligen Normalisierung des Fermentstatus führte, der auch drei Monate nach der Entlassung normal blieb, kann festgestellt werden, daß bereits die erste Kur im Januar eine erhebliche Besserung brachte, aber erst die zweite Kur zur völligen Normalisierung führte (Abb. 1).

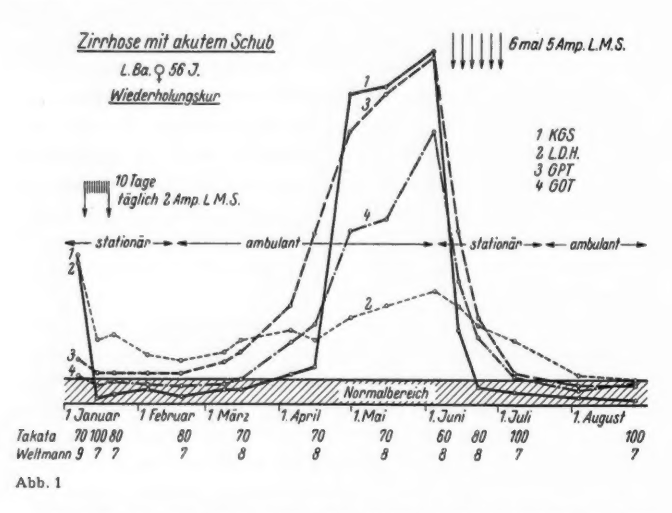


Abb. 1

Herr H. Ho., 56 Jahre alt: Der Patient ist ambulanter Straßenhändler und hat schwere körperliche Arbeit zu verrichten. Er hatte im Dezember 1958 eine Grippe durchgemacht, von der er sich nicht mehr erholen konnte. Seit Weihnachten 1958 leidet er an einer starken Übelkeit mit Brechreiz. Am 18. 1. 1959 mußte er wegen einer akuten Hepatitis stationär aufgenommen werden. Bei der Aufnahme fanden sich neben einem erheblichen Ikterus pathologische Ferment- und Labilitätsteste und eine mehr als handbreit vergrößerte, derbe, scharfrandige Leber. Nach der Behandlung mit der sonst üblichen Therapie und hohen Vitamingaben kam es zu einem relativ schnellen Absinken des erhöhten Bilirubinspiegels und der Fermente, die sich nach einer weiteren vierwöchigen Behandlung jedoch nicht normalisiert hatten. Nach sechsmaliger Injektion von je 5 ccm LMS in viertägigen Abständen weitgehende Besserung des Allgemeinbefindens und Normalisierungstendenz des Ferment- und Labilitätsstatus. Am 21. 4. 1959 Entlassung nach weitgehender Besserung. Gegen ärztlichen Rat nahm der Patient sofort wieder schwere körperliche Arbeit auf. Daraufhin erhebliche Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Am 21. 8. 1959 mußte, nachdem ambulant die Fermentteste enorm angestiegen waren, neuerliche Klinikaufnahme erfolgen. Unter Verzicht auf jegliche andere Therapie wurden insgesamt 30 ccm LMS in Einzeldosen von 5 ccm in viertägigen Abständen gegeben. Vier Wochen nach Beendigung der Behandlung haben sich alle Fermentwerte normalisiert, nur der *Mancke-Sommer* ist noch etwas pathologisch. — Aus dieser Kurve ist deutlich zu ersehen, wie ungünstig sich körperliche Arbeit auf eine nicht restlos ausgeheilte Hepatitis auswirken kann (Abb. 2).

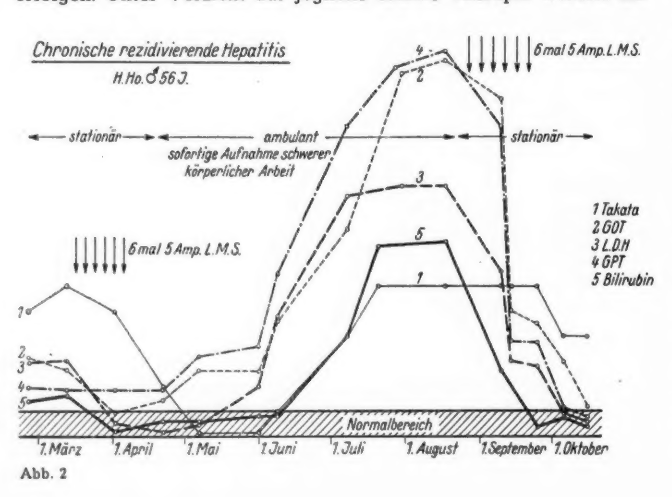


Abb. 2

Abb. 3 zeigt einen ähnlichen Verlauf bei einer 50jährigen Frau mit einer chronischen Hepatitis.

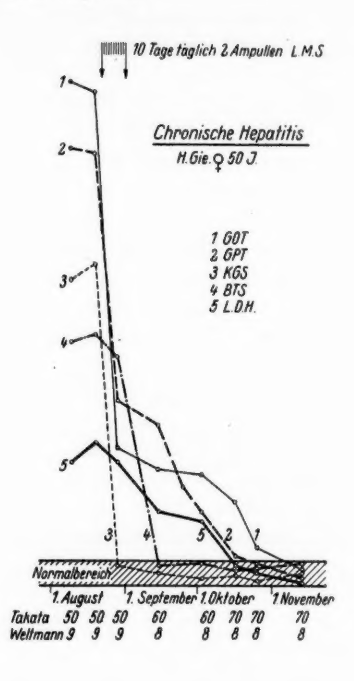


Abb. 3

In Ergänzung unserer Befunde soll eine tabellarische Darstellung der in der Neuköllner Klinik behandelten Fälle gezeigt werden (*Gutsche*, Tab. 1).

Tabelle 1

	Zahl der Fälle	Fälle mit pathol. Ausgangswerten	Unter Behandlung mit L.M.S normalisiert insges.	unverändert	verschlechtert
Mancke-Sommer					
Chronische Hepatitis	10	10	6	3	1
Kompensierte Leberzirrhose	2	2	1	1	—
Dekompensierte Leberzirrhose	3	3		3	
Weltmann-Band					
Chronische Hepatitis	10	10	5	5	
Kompensierte Leberzirrhose	2	2	1	1	
Dekompensierte Leberzirrhose	3	3		3	
Bilirubin im Serum					
Chronische Hepatitis	10	6	6		
Kompensierte Leberzirrhose	2	1	1		
Dekompensierte Leberzirrhose	3	3	2	1	
Brom-Test					
Chronische Hepatitis	10	7	4	3	
Kompensierte Leberzirrhose	2	2	1	1	
Dekompensierte Leberzirrhose	1	1			1
Eisen im Serum					
Chronische Hepatitis	10	8	8		
Kompensierte Leberzirrhose	2	2	1	1	
Dekompensierte Leberzirrhose	3	2	2		

Anschließend folgen nun unsere zusammenfassenden Statistiken bei der chronischen Hepatitis (Abb. 4 und 5) und bei den Zirrhosen (Abb. 6 und 7). Diese Tabellen umfassen einen Beobachtungszeitraum von mindestens 6 Monaten nach Beendigung der Therapie. Das Wirkungsoptimum, gemessen an dem Ausfall der Labilitäts- und Fermentteste, lag bei allen Krankheitsgruppen zwischen 4 und 6 Wochen nach Therapieende. Es ist bemerkenswert, daß dieser Effekt trotz unterschiedlicher Dosierung erfolgt.

Besprechung

Bei der komplexen Aufgabe der Leber im Stoffwechselgeschehen soll eine Therapie nach Möglichkeit gezielt in den gestörten Stoffwechsel einzugreifen versuchen. Die verschiedenen Therapiearten stützen sich meistens auf vorhergegangene Tierversuche, wenn auch immer wieder betont wird, daß gerade bei Lebererkrankungen nur eine geringe Analogie zwischen Mensch und Tier besteht. Dennoch finden sich gewisse Übereinstimmungen zwischen tierexperimentellen und menschlichen Leberschäden, da nach heutigen Erkenntnissen Störungen der Zellatmung und der Energiebildung als auslösende Ursache der morphologischen Veränderungen eine ausschlaggebende Rolle spielen (1 und 2). Und damit rücken die Mitochondrien in den Vordergrund der Betrachtung, da ihre Hauptaufgabe gerade in der Durchführung der Zellatmung und der Energiesynthese besteht. Auf die Bedeutung der Mitochondrien für die Zellatmung hat bereits *Warburg* vor fast 50 Jahren hingewiesen. Eine Wiederherstellung der gestörten Mitochondrienfunktion kann daher als sinnvolles Ziel der Therapie betrachtet werden.

Die bisherige Lebertherapie mit Einzelsubstanzen oder Hydrolysaten wird dieser Aufgabe noch nicht gerecht. Da es heute im einzelnen nur schwer zu übersehen ist, welcher enzymatische Reaktionszyklus bei dem entsprechenden Krankheitsprozeß gestört ist, wurde versucht, durch Zufuhr von Mitochondrien und den an die Mitochondrien gebundenen Wirkstoffen und Wirkstoffkomplexen hier mehr zu leisten. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht das Ergebnis der bisher durchgeführten Tierversuche. Aber die **Reproduktion der therapeutischen Erfolge der Tierversuche in der Klinik** ist auf Grund folgender Tatsachen schwieriger:

1. Für die Tierversuche wurden frische homologe LMS von Ratten des gleichen Stammes verwendet; die Keimfreiheit spielte dabei nur eine untergeordnete Rolle. Klinisch sind wir auf heterologe Mitochondrien angewiesen, außerdem muß größte Sterilität beachtet werden. Antikörper haben, wie wir zeigen konnten, keine Bedeutung.

2. Auch im Tierversuch wurden mit artfremden LMS (aus Kalbslebern) gleichartige Therapieeffekte (9) erzielt. Die Dosis mußte jedoch erhöht werden. Im Tierversuch konnten für die beste Dosierung Reihenversuche angestellt werden. In der Klinik ist es wesentlich schwieriger, eine optimale Dosierung zu finden.

3. Im Tierversuch zeigten sich lyophilisierte heterologe LMS als weniger wirksam (10). Die Klinik war von Anfang an auf die Lyophilisate angewiesen.

Die mögliche Ursache für eine schlechtere Wirkung könnte darin gesehen werden, daß lyophilisierte LMS bei der biochemischen Messung einen niedrigeren P/O-Quotienten hatten als frische. Das Tierexperiment zeigte weiter, daß ein optimaler Effekt an eine möglichst gute Phosphataufnahme gebunden war (10).

In der letzten Zeit scheint es aber gelungen zu sein, lyophilisierte LMS den frischen nahezu gleichzusetzen, was während der vorliegenden Untersuchungen noch nicht möglich war.

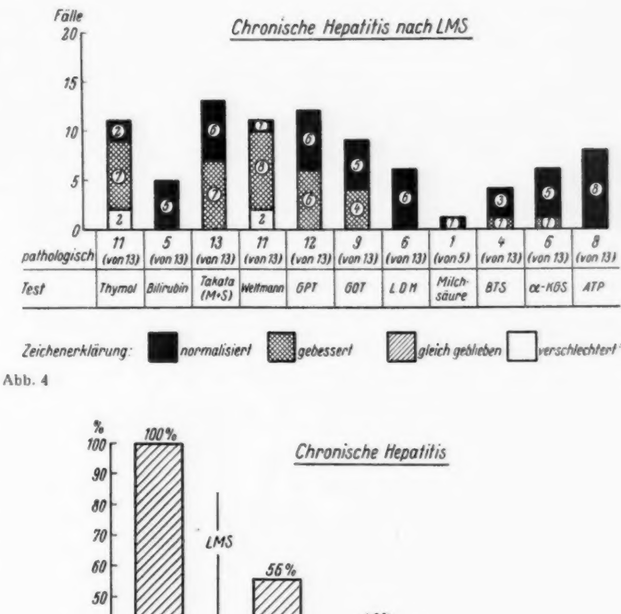


Abb. 4

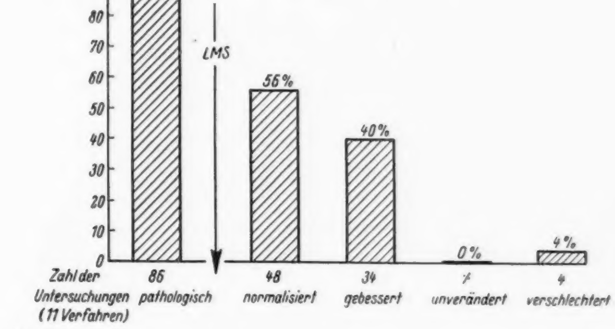


Abb. 5

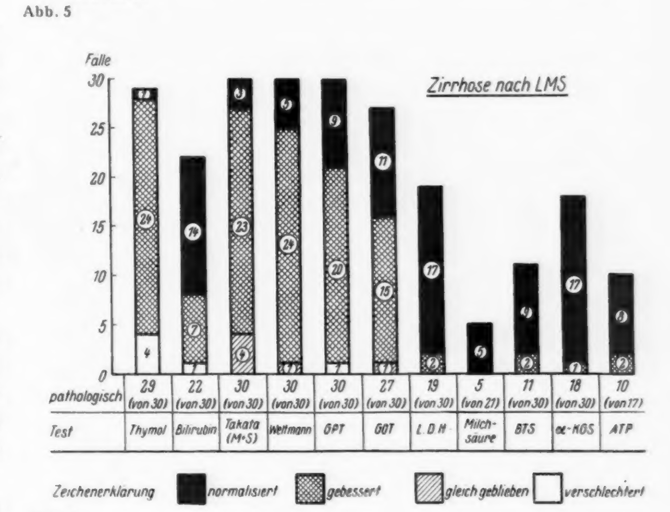


Abb. 6

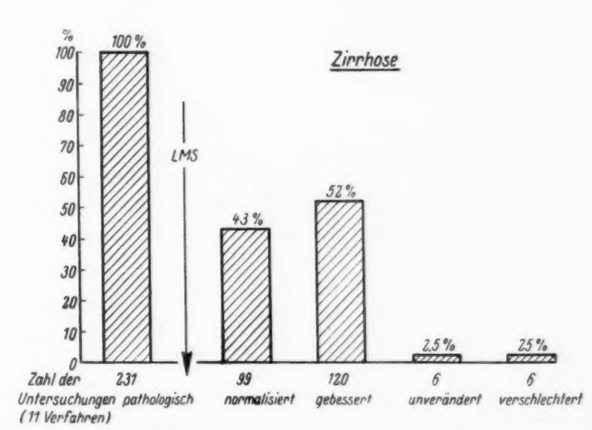


Abb. 7

Da eine optimale Dosierung nach den Ergebnissen der Tierversuche vermutlich auch für die menschliche Therapie nötig sein wird, muß sich die Klinik um die Ermittlung einer solchen Dosierung noch bemühen. Die zunächst in unseren Fällen noch unterschiedslos gute Ansprechbarkeit auf eine einheitliche Gesamtdosierung bei verschiedenen Einzeldosierungen und Dosisfolgen spricht nicht dagegen, daß mit einer anderen Gesamtdosis und einer anderen Dosisfolge nicht noch wesentlich bessere Therapieergebnisse erzielt werden können.

Die in dem Verlauf des ganzen Behandlungszeitraumes durchgeführten ausgedehnten diagnostischen Maßnahmen vor, während und in der Nachbehandlungszeit liegen außerhalb des Rahmens der bisher bei den klinischen Prüfungen eines Medikamentes auf dem Gebiete der Lebertherapie üblichen Maßstäbe. Dabei soll besonders auf den Wert der modernen Fermentreaktionen für derartige Verlaufskontrollen hingewiesen werden. Tierexperimentell konnte bei einer Verschlechterung des Fermentstatus auch gleichzeitig eine Verschlechterung bioptischer Untersuchungsergebnisse beobachtet werden. Auf Grund unserer Erfahrungen glauben auch wir, daß erst nach Normalisierung des Fermentstatus eine Besserung des histologischen Bildes erwartet werden kann. Wir konnten beobachten, daß erst 3—4 Monate nach Beendigung der Behandlung mit LMS eine Besserung des histologischen Befundes auftritt (*Gutsche* [3]).

Bei der Besprechung der Ergebnisse der LMS-Therapie muß noch besonders auf den Zeitfaktor hingewiesen werden. Es fiel uns auf, daß die Normalisierungstendenz der Funktionsteste bei dieser Therapie wesentlich früher einsetzte als unter der jetzt üblichen Lebertherapie, z. B. mit Hydrolysaten.

Zum Schluß soll noch die Frage nach einem **Wirkungsprinzip dieser Therapie** erörtert werden. Wahrscheinlich wird hier die Wirkung von der Summation der stoffwechselwirksamen Inhaltsstoffe getragen, die an die Mitochondrien gebunden sind. Die Menge der einzelnen Stoffe, insbesonders die Purinkörper, die Ribonukleinsäuren, Folsäure und verschiedene Vitamine, wäre für einen solchen Therapieerfolg zu gering. Eher sind es andere Inhaltsstoffe, die mit den enzymatischen Grundfunktionen der Mitochondrien zusammenhängen und für die therapeutische Wirkung verantwortlich sind. Besonders ist dabei an die Koenzyme vom Typ der Pyridinnukleotide und Koenzym A, vielleicht auch Zytochrome zu denken. Im Tierversuch hat sich gezeigt, daß die phosphorylierenden Mitochondrien die beste Wirkung erzielen. Die Resorption der Mitochondrien nach der Injektion als Ganzes ist nicht wahrscheinlich. Es ist auch nicht vorstellbar, daß die Mitochondrien in toto phagozytiert werden. Wir weichen dabei von unserer 1956 vertretenen Ansicht über einen möglichen Wirkungsmechanismus ab (4). Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Vermutung nur in Form einer Arbeitshypothese für weitere Untersuchungen aufgestellt worden war. Es ist am wahrscheinlichsten, daß die Hauptwirkungsträger der Mitochondrien die elektronenmikroskopisch sichtbaren granulären Elemente der Mitochondrienmatrix sind (electron transporting particles), die nach der Injektion aus den Mitochondrien frei werden und nach ihrer Resorption auf dem Lymph- und Blutweg zur Leber gelangen (10).

Da Statistiken an einem relativ kleinen Krankengut in Einzeldarstellungen von Funktionen nicht überwertet werden sollen, wäre es erstrebenswert, an einem großen Krankengut unter gleichen diagnostischen Voraussetzungen bei unterschiedlicher Dosierung und Behandlungsdauer endgültige Maßstäbe für die Behandlung dieser Krankheiten zu finden, deren heutige Therapiemöglichkeiten noch als unbefriedigend bezeichnet werden müssen.

S c h r i f t t u m : 1. Beiglböck, W.: Acta hepatol., 3 (1955), 1, S. 75. — 2. Büchner, F.: Hdb. Allg. Path., 4 (1957), 2, S. 569, Springer. — 3. Gutsche, H.: Persönliche Mitteilung. — 4. Hötzl, H. A. u. Laudahn, G.: Ärztl. Wschr., 29 (1956), 29, S. 634. — 5. Hötzl, H. A.: Ärztl. Wschr., 33 (1958), S. 726. — 6. Hötzl, H. A.: Ärztl. Wschr., 14 (1959), S. 735. — 7. Laudahn, G. u. Lüders, C.-J.: Virchows Arch. path. Anat., 329 (1957), S. 329. — 8. Laudahn, G.: Morphologie, Biologie und Pathophysiologie der Mitochondrien. Editio Cantor, Aulendorf (1959). — 9. Laudahn, G. u. Lüders, C.-J.: Arzneimittelforsch. (1960) (im Druck). — 10. Laudahn, G. u. Lüders, C.-J.: Arzneimittelforsch. (1960) (im Druck). — 11. Nüßgen, W. u. Stoboy, H.: Berl. Med., 7 (1956), S. 364. — 12. Schimmel, G.: Pers. Mitt. — 13. Warburg, O.: Pflügers Arch. ges. Physiol., 154 (1913), S. 599.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. Hubert A. H ö t z l , Chefarzt der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf, Berlin W. 30, Achenbachstraße 16.

DK 616.36 - 002.2 + 616.36 - 004 - 085

Aus der Medizinischen Klinik des Bezirkskrankenhauses Magdeburg-Altstadt (Direktor: Prof. Dr. med. *K. A. Koelsch*)

Ergebnisse vergleichender Therapie der Ulkuskrankheit mit anticholinergischen Medikamenten

von W. SCHAPER

Zusammenfassung: 200 Ulkuskranke wurden, auf 6 Kollektive aufgeteilt, verschieden behandelt. Weder Belladonna-Gesamtalkaloide noch 1,1-Diphenyl-3-Piperidino-Propanol 1-Methylbromid (P 614) noch 2,2-Diphenyl-4-diisopropylamino-butyramid Methyljodid (Priamide-Eupharma) konnten den Heilungsverlauf und die Heilungsdauer von stationär mit Bettruhe, Wärme und Diät behandelten Magen- und Duodenalulzera wesentlich beeinflussen bzw. verkürzen.

Priamide führt zu einem wesentlich schnelleren Eintritt der Beschwerdefreiheit bei wesentlich geringeren Nebenwirkungen als Atropin. Im Priamide steht ein Medikament zur Verfügung, das die ambulante Ulkustherapie günstiger als bisher gestalten kann. Ein Krankenhausaufenthalt wird sich in vielen Fällen dadurch umgehen lassen. Auf die soziale Wichtigkeit dieses Gesichtspunktes wird hingewiesen.

Summary: 200 ulcer patients, divided into 6 groups, were treated differently. Neither Belladonna-global alkaloids nor 1.1 — diphenyl — 3 piperidino — propanol 1 methylbromide (P 614) nor 2.2 — diphenyl — 4 di-isopropylamino — butyramide methyl iodide (Priamide — Eupharma) were able to influence or shorten to any extent the process and duration of healing of the stomach and duodenal ulcers treated in hospital with bed rest, warmth, and diet.

Priamide leads to freedom of complaint much quicker than atropine with considerably less side effects. With priamide we have a drug at our disposal with which out-patient ulcer therapy can be performed more successfully than until now. Hospitalization can thus be avoided in many cases. The social importance of this point of view is stressed.

Résumé: 200 ulcéreux, répartis en 6 séries, furent soumis à des traitements différents. Ni les alcaloïdes totaux de belladone, ni le 1,1-diphényl-3-piperidino-propanol 1-méthylbromure (P 614), ni le 2,2-diphényl-4-diisopropylamino-butyramide méthyliodure (Priamide Eupharma) ne purent influencer ou abréger essentiellement l'allure et la durée de la guérison d'ulcères gastro-duodénaux traités stationnairement par le repos alité, la chaleur et un régime.

La Priamide provoque une disparition beaucoup plus rapide des troubles en même temps qu'une diminution des effets secondaires beaucoup plus sensible que l'atropine. Dans le Priamide, le médecin a à sa disposition un médicament susceptible de conférer une allure beaucoup plus favorable qu'auparavant à la thérapeutique ambulatoire de l'ulcère. De ce fait, on évitera dans de nombreux cas l'hospitalisation. L'auteur attire l'attention sur l'importance sociale de ce point de vue.

Mehr als 300 Behandlungsverfahren und eine große Zahl der verschiedensten Medikamente sind in den letzten Jahren zur Therapie des Magen- und Zwölffingerdarmgeschwürs empfohlen worden (22). Jede der unterschiedlichsten Methoden hatte ihre Anhänger, und es wurden anfangs Therapieerfolge mitgeteilt, die später oftmals einer kritischen Nachprüfung nicht standhielten (8—10).

Die Vielzahl der Methoden und Medikamente zur Behandlung eines Ulkusleidens erscheint vielen kommentierenden Autoren als Ausdruck einer Unsicherheit hinsichtlich der ätiologischen und pathogenetischen Ansichten. Betrachten wir das Problem der **Ätiologie.** *Jores* hält das Ulkusleiden für eine spezifisch-menschliche Krankheit, d. h., diese Erkrankung komme im Tierreich als Spontanerkrankung nicht vor. Wenn das Ulkusleiden aber eine Krankheit sei, die nur beim Menschen vorkommt, dann müsse die Ursache dieser spezifisch menschlichen Krankheit zu suchen sein in dem, was das Spezifisch-Menschliche ausmacht, und das sei d a s S e e l i s c h e.

Von *Glatzel, Schwidder, Alexander, Kapp u. a.* wurden instruktive Beispiele seelischer Bedingtheit der Ulkuskrankheit mitgeteilt. *Glatzel* faßt seine eingehenden Studien über „Ulkuspersönlichkeit und Ulkuserlebnis" in der Formulierung zusammen: „Conditio sine qua non des Ulkus ist die abnorme Erlebnisreaktion."

Aber auch die Gegenstimmen zu dieser Auffassung sind nicht zu überhören. *Einhorn* fand in einem Beobachtungsgut von 800 Patienten nur in 7% der Fälle seelische Störungen als ätiologische Faktoren wirksam. *Wieck u. Mitarb.* kommen an Hand von 300 Explorierten, davon 100 Ulkuskranken, zu der Ansicht, daß auf Grund ihrer Untersuchungen keine Veranlassung zu der Annahme bestehe, daß die Ulkuskrankheit seelisch bedingt sei.

Andere Faktoren, die als Ursache einer Ulkusentstehung angesehen wurden, wie Tabak (2, 26), Alkohol (15), Vitamin C- und B_1-Mangel (37), unzweckmäßige Nahrungszusammensetzung, thermische Faktoren und Herde im Kopfbereich (36), mußten zum größten Teil wieder fallengelassen werden bzw. können nicht als bewiesen gelten. Die Ergebnisse vieler teilweise sehr komplizierter Tierversuche lassen sich nicht auf menschliche Verhältnisse übertragen (17). Das klinische Bild der menschlichen „Ulkuskrankheit" läßt sich tierexperimentell nicht reproduzieren.

Auch in der p a t h o g e n e t i s c h e n F o r s c h u n g hat man sich bisher nicht auf ein einheitliches Prinzip einigen können. Noch immer bestehen Meinungsverschiedenheiten zwischen den Anhängern der Entzündungstheorie, der Gefäßtheorie und der Säuretheorie (9).

Obwohl sich einige Forscher für eine komplexe Ätiopathogenese aussprechen (9, 28), hat das doch zunächst nur geringe therapeutische Konsequenzen. *Broicher* meint, daß die Möglichkeit einer spezifischen, weil kausalen, Therapie wenigstens vorerst nicht besteht. Man steht auch therapeutisch, wie schon angedeutet, vor einer kaum überschaubaren Situation. Alle Einzelfaktoren und die allermeisten der verschiedenen Therapieformen der Ulkusbehandlung haben bisher einer strengen Prüfung hinsichtlich ihrer Wirksamkeit nicht standgehalten (3—5, 28). Nach *Broicher* gibt es heute kein Medikament, das die Säureproduktion der Magenschleimhaut hemmt, ebenfalls gibt es angeblich kein wirklich wirksames Antazidum. Andererseits gibt es eine Anzahl von Mitteln, für die eine derartige Wirkung in Anspruch genommen wird.

Wie wir sehen, sind also die Probleme der Ätiologie, der Pathogenese und der Therapie ungelöst, und es ist angesichts der vielen einander widersprechenden Ergebnisse und Mitteilungen nicht verwunderlich, wenn ein gewisser therapeutischer Nihilismus um sich greift.

Die schweren möglichen Folgen eines nicht oder nur mangelhaft behandelten Ulkus, wie Perforation, Blutung oder maligne Degeneration, zwingen uns gleichsam zur möglichst optimalen **Therapie.** Die kritische Überprüfung der Wirksamkeit einzelner Therapiefaktoren stößt auf große Schwierigkeiten, weil die Ulkuskrankheit einen unberechenbaren Spontanverlauf hinsichtlich des akuten Schubes und hinsichtlich der Rezidivneigung aufweist. Ein großer Prozentsatz aller Duodenalgeschwüre heilt angeblich spontan und ohne jede Therapie (14). Lediglich eine Therapieform zeigte bei der Prüfung eine 10%ige Überlegenheit gegenüber den Plazebokontrollen, und das ist die Kombination von Alkali, Atropin, Diät und Bettruhe (22).

Die Hoffnung, die Wirksamkeit dieses genannten Komplexes durch die Verbesserung seiner Einzelfaktoren zu steigern, ist die Ursache der Neuentwicklung vieler Medikamente. Besonders die Antazida und die sog. Anticholinergika zeigten in den letzten Jahren einen beträchtlichen zahlenmäßigen Zuwachs. Gerade aber auf diesem Gebiet gab es besonders viele Enttäuschungen. Die meisten Präparate haben einer kritischen Nachprüfung hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirksamkeit am Menschen in vivo und hinsichtlich ihrer Erfolgsquote nicht standgehalten (8, 9, 10, 24).

Die wenigen wirksamen Präparate haben zu viele unangenehme Nebenwirkungen, was ihrer breiten Anwendung im Wege steht (24).

E i g e n e U n t e r s u c h u n g e n

Das Ziel dieser Arbeit war, herauszufinden, ob sich der Einsatz der sog. Anticholinergika überhaupt lohnt, ob diese Medikamente die Heilungsdauer verkürzen und welchem Mittel der Vorzug zu geben ist.

Zu diesem Zweck verglichen wir mehrere verschieden behandelte Kollektive miteinander. 50 Patienten wurden in üblicher Weise mit Bettruhe, Wärme, Diät, Antazida und Belladonnagesamtalkaloiden behandelt. Sie bildeten das 1. Kollektiv. 34 Patienten wurden wiederum mit Bettruhe, Wärme, Diät, Antazida behandelt; an die Stelle der Belladonna-Alkaloide trat diesmal das Anticholinergikum 1,1-Diphenyl-3-Piperidino-Propanol 1-Methylbromid (P 614) (= 2. Gruppe). 52 Patienten wurden an Stelle der Belladonna-Alkaloide mit dem Anticholinergikum 2,2-Diphenyl-4-diisopropylamino-butyramid Methyljodid (Priamide-Eupharma*) behandelt (= 3. Gruppe. Ein 4. Kollektiv von 20 Patienten wurde nach den Grundsätzen *Martinis* (27) mit Priamide-Eupharma behandelt. Ein 5. Kollektiv von 20 Patienten erhielt Plazebos, und ein 6. Kollektiv von 24 Patienten wurde ambulant ausschließlich nur mit Priamide-

*) Laboratoria Pharmaceutica Dr. *Constant Janssen* GmbH, Düsseldorf, Kapellstr. 11.

Eupharma behandelt. Es werden also die Ergebnisse von insgesamt 200 Ulkuspatienten mitgeteilt.

Da besonders das Priamide-Eupharma in Deutschland noch weitgehend unbekannt ist, sollen den Ergebnissen noch einige pharmakologische Daten vorausgeschickt werden.

Pharmakologie des Priamide

Es handelt sich bei diesem in Deutschland praktisch noch weitgehend unbekannten Medikament um eine bereits sehr genau untersuchte Substanz. *Texter* (39) bezeichnete das Priamide (P) als das interessanteste Anticholinergikum, welches in der Gegenwart studiert wird. Es handelt sich bei P um das 2,2-Diphenyl-4-diisopropylamino-butyramid Methyljodid. P erwies sich 4mal wirksamer als Atropin. Es schützt die durch Pilokarpin sensibilisierte Maus gegen azetylcholinbedingte Asthmaanfälle.

Es verhindert die Azetylcholinkontraktion der isolierten Meerschweinchenlunge und des isolierten Kaninchendarmes (20, 31, 6). P verhindert die Ausbildung von Hungergeschwüren im Magen der *Shay*-Ratte nach Pylorusligatur und erweist sich in dieser Versuchsanordnung achtmal wirksamer als Atropin (20, 31). Die nach dreiwöchiger ausschließlicher Fütterung mit 20% Glukoselösung im Rattenmagen entstehenden Ulzerationen können durch eine einzige Gabe von P verhindert werden (19).

Die orale Resorption von P ist vollständig, aber langsamer als die des Atropins. Der Abbau im Orgnismus erfolgt ebenfalls protrahierter, woraus sich die relativ lange Wirkungsdauer von über 12 Stunden erklärt (31). Der therapeutische Index von P erweist sich als außerordentlich günstig. Das Verhältnis von oraler ED_{50} und oraler LD_{50} ist 40 für Atropin, 100 für P und 4 für Propanthelinbromid (31). Das bedeutet eine große therapeutische Breite. *Mullie* (29) fand, daß nach einer Dosis von 5 mg P i.m. die histaminbedingte Magensekretion gehemmt wird. Eine Dosis von 30 mg oral ist imstande, die normale Magensäurebildung für 12 Stunden zu hemmen. Zum selben Ergebnis kommt *Großmann* (16). Auch der Verfasser konnte die Hemmung der Säurebildung in einer früheren Untersuchung nachweisen (32). *Shutkin* (35) fand, daß die histaminbedingte Magensekretion durch P besser und länger gehemmt werden kann als durch Probanthin.

Boss u. *Buchanan* (7) studierten die basale Magensekretion unter einer Dosis von 30—50 mg P intraduodenal und fanden eine statistisch signifikante Verminderung von Sekretvolumen und freier Azidität.

Anazidität, die in einigen Fällen mehr als 7 Stunden andauerte, wurde in 9 von 12 Fällen gefunden.

Hoffmann (18) wies nach, daß ein antisekretorischer Effekt noch 12 Stunden nach der letzten Priamidegabe nachweisbar ist.

Bei der klinischen Prüfung fiel neben der erwähnten Hemmung der Säurebildung eine ausgeprägte Spasmolyse auf. *Mullie* (30) fand eine Motilitätshemmung des Magen-Darm-Kanals 1—2 Stunden nach einer i.m. Injektion von 5 mg P und eine Motilitätshemmung 10—12 Stunden nach einer oralen Einzeldosis von 30 mg.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß P eine ausgeprägte Spasmolyse am ganzen Magen-Darm-Kanal und eine deutliche Hemmung der Magensäuresekretion bewirkt. Es ist dem Atropin überlegen, besser verträglich und wesentlich länger wirksam. Wir haben im P erstmalig ein Medikament zur Hand, das die Nacht- und Leersekretion beim Ulcus duodeni wirkungsvoll zu drosseln vermag.

Nebenwirkungen treten nur selten und nur bei sehr hoher Dosierung auf. Es wurde vereinzelt über Mydriasis, Mundtrockenheit und Obstipation berichtet. Prostatiker klagten über Miktionsbeschwerden. Wir haben derartige Nebenwirkungen nur nach parenteraler und nie nach oraler Verabreichung gesehen. Die beschriebenen Eigenschaften lassen die Anwendung beim Magen- und Duodenalgeschwür, bei Hyperazidität sowie bei hyperazider Gastroduodenitis sinnvoll erscheinen. Erfahrungsberichte liegen bisher nur aus dem amerikanischen und belgischen Schrifttum vor.

Stevens (38) berichtet über 54 Patienten mit röntgenologisch gesichertem Magen- oder Duodenalgeschwür, die ambulant ohne besondere Diäteinhaltung behandelt wurden. 51 Patienten waren nach fünfwöchiger Behandlung beschwerdefrei. Bei 42 von 44 röntgenologisch verfolgten Fällen zeigte das Röntgenbild eine Annäherung an die Norm.

Koury (25) behandelte 105 Patienten, die an funktionellen Magen-Darm-Störungen litten, mit P und erzielte in 90% ausgezeichnete bis gute Resultate. *Weinberg* (40) behandelte 28 Patienten, die Ulkusträger waren, mit P und erreichte bei 24 Fällen ausgezeichnete Ergebnisse. *Weinberg* hebt das ungewöhnlich seltene Auftreten von Nebenwirkungen hervor.

Cayer, Sohmer u. Mitarb. (11) verglichen das P mit Plazebos und mit Atropin an 102 Fällen von peptischem Magengeschwür. Dabei zeigte sich, daß die Behandlungsergebnisse und die Beeinflussung der subjektiven Symptome unter P wesentlich besser waren. 47% der Plazebogruppe, 51% der Atropingruppe und 90% der Priamidegruppe wiesen ausgezeichnete bis sehr gute Resultate auf. Unverträglichkeit des Medikaments trat in 8% auf. Obstipation kam unter den an sich selten geklagten Nebenwirkungen am häufigsten vor. Über ähnlich gute Erfahrungen berichten *Dorph* (12) und *Seeherman* (34).

Die beschriebene gute, antisekretorische Wirkung des Priamide, von der wir uns überzeugen konnten (32) (s. Abb.) und die ausgeprägte Spasmolyse am Magen-Darm-Kanal machen es zu einem Medikament, das der Forderung *Kalks* nach sekretorischer und motorischer Ruhigstellung des Magens in idealer Weise gerecht wird.

Es erscheint uns besonders bemerkenswert, jetzt ein Medikament zur Hand zu haben, welches eine starke magensäureinhibitorische Wirkung aufweist, nachdem *Broicher* (9) erst 1958 auf Grund eigener kritischer Untersuchungen zu der Ansicht gelangt war, daß bis zum Zeitpunkt seiner Untersuchungen ein derartiges Mittel nicht existierte.

Ergebnisse

Beim Vergleich der Kollektive 1, 2 und 3 fiel auf, daß die mit P behandelten Patienten wesentlich schneller beschwerdefrei wurden als die Patienten der Kollektive 1 und 2. Innerhalb der 48-Stunden-Grenze nach Beginn der Therapie wurden 98% der 3. Gruppe, 45% der 2. Gruppe und 50% der 1. Gruppe beschwerdefrei (s. Abb. 1). Signifikante Unterschiede in der Heilungsdauer ließen sich zwischen den Kollektiven nicht errechnen.

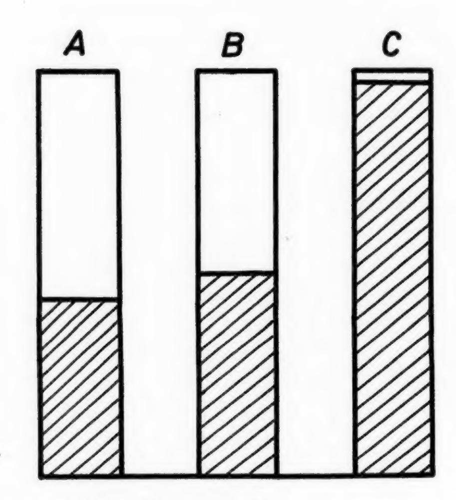


Abb. 1: A) 34 mit P 614 behandelte Ulkuskranke. Nach 48 Stunden beschwerdefrei: 45%.
B) 50 mit Belladonna-Gesamtalkaloiden behandelte Ulkuskranke. Nach 48 Stunden beschwerdefrei: 50%.
C) 52 mit Priamide behandelte Ulkuskranke. Nach 48 Stunden beschwerdefrei: 98%.

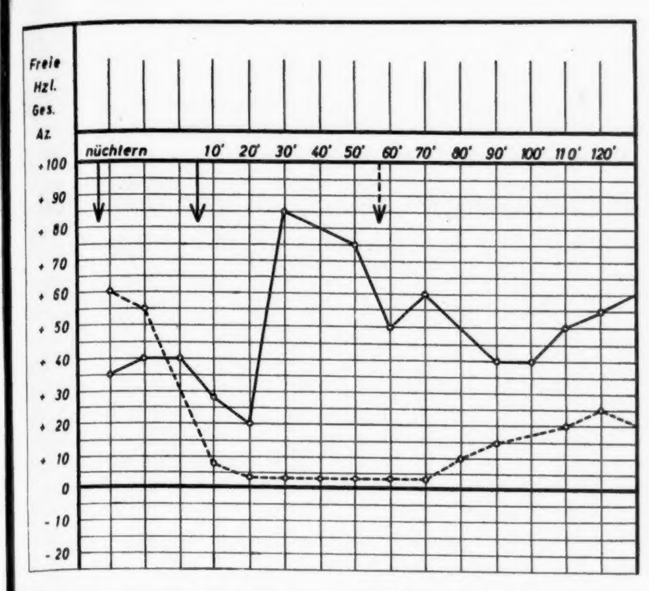


Abb. 2: Sog. „freie HCl" einige Tage vor — und während der Einwirkung von 5 mg Priamide i.m. bei einer Patientin mit Ulcus duodeni.

Pfeil 1: 5 mg Priamide verabreicht zum Zeitpunkt 0 der Zweitsondierung.

Pfeil 2: Koffeinreiztrunk während beider Sondierungen.

Pfeil 3: 1 mg Histamin s.c. während der Priamide-Einwirkung.

Sämtliche Patienten der 4. Gruppe waren nach Ablauf der 14tägigen Vorbeobachtungsdauer beschwerdefrei, so daß hinsichtlich der subjektiven Beschwerden der Einsatz spezifisch-wirksamer Medikamente nicht mehr indiziert war. Der Einsatz von P während der Behandlungsperiode ließ keine Einwirkung auf den weiteren Heilverlauf erkennen. Die endgültige Heilungsdauer blieb unbeeinflußt. Die Hälfte der Patienten des Plazebokollektives war 48 Stunden nach Einsatz der Plazebos beschwerdefrei. Eine signifikante Verlängerung der Heilungsdauer durch die Plazebos ließ sich nicht errechnen. Bei der Gruppe der ambulant lediglich mit P behandelten Patienten fiel auf, daß sie etwas weniger schnell beschwerdefrei wurden als die stationären Patienten. Die Heilungsdauer war jedoch nicht signifikant länger als bei den anderen Kollektiven. Nur 25% der ambulanten Patienten brauchten krankgeschrieben zu werden. Als einzig zusätzlich wirksamer Therapiefaktor kam bei diesen Patienten die diätetische Beratung in Frage.

Die auffallendsten subjektiven Besserungen wurden von den Patienten berichtet, die bei starker Hyperazidität mit Priamide behandelt wurden. Wir möchten auf Grund unserer Erfahrungen auch behaupten, daß die Domäne des Priamide die Hyperazidität und der daraus resultierende Beschwerdekomplex sind. Unseres Erachtens verdient besonders hervorgehoben zu werden, daß die pharmakologische und klinische Wirkung des Priamide schon eintritt, ehe Nebenwirkungen bemerkt werden, während man bei den Belladonna-Alkaloiden bekanntlich erst dann eine pharmakodynamische Wirkung erwarten darf, wenn Nebenwirkungen, wie Mundtrockenheit, Mydriasis usw., eingetreten sind.

Es könnte der Einwand erhoben werden, daß die eindrucksvolle und langanhaltende Hemmung der Salzsäurebildung, wie sie aus der Abbildung hervorgeht, vielleicht begleitet wird von einer allgemeinen Hyposekretion von Verdauungssäften, so daß als Arzneinebenwirkung Verdauungsstörungen durch mangelhaften Nahrungsabbau entstehen können. Nach unseren Erfahrungen besteht dafür kein Anhalt. Kein Patient berichtete über Symptome, die hinweisend gewesen wären für eine derartige Störung. Die Gewichtskurve zeigte eine deutliche Gewichtssteigerung, und unsere speziell unter dieser Fragestellung laufenden Proteolyseversuche ergaben bisher keine von der Norm abweichenden Ergebnisse. Wir sind aber dessenungeachtet der Meinung, daß der Einsatz von Priamide bei Subazidität des Magensaftes möglicherweise doch zu Nahrungsverwertungsstörungen führen kann und möchten daher das Priamide der Norm- und Hyperazidität vorbehalten wissen. Wir sind auf Grund unserer Untersuchungen (32) der Meinung, daß das Priamide den Anforderungen genügt, die *Kinzelmeier, Henning* und *Demling* (24) an ein Anticholinergikum stellen.

Die **Diagnose** der Fälle von Duodenalulkus wurde röntgenologisch gestellt. Die Beurteilung des Heilerfolges erfolgte ebenfalls durch das Röntgenbild. Die Diagnose der Magengeschwüre wurde an Hand von Röntgenbildern und Gastroskopiebefunden gestellt. Der Heilerfolg wurde in der Regel nur röntgenologisch gesichert.

Die von *Mullie* (30) beschriebene Motilitätshemmung im Bereich des gesamten Magen-Darm-Kanals fiel auch uns im Röntgenbild auf. Wenn die Patienten am Abend vor der beabsichtigten Röntgennachuntersuchung Priamide erhielten, entleerte der Magen 12 Stunden danach noch außerordentlich träge, so daß wir schließlich generell 24 Stunden vor der beabsichtigten Röntgenuntersuchung kein Priamide mehr verordneten. Diese außerordentlich lange Wirkungsdauer erscheint uns besonders bemerkenswert. Die längere Verweildauer des Kontrastbreies im Magen unter Priamide-Einwirkung veranlaßt uns anzunehmen, daß auch die Entleerung von Speisen unter Priamide verzögert erfolgt.

Schrifttum: 1. Alexander, F.: Psychosomat. Med., 5 (1943), S. 205 u. 9 (1947), S. 320. — 2. Bandel: Münch. med. Wschr. (II) (1934), S. 1280. — 3. Bang, H. O., Nielsen A. L. u. Tobiasen, E.: Ugeskr. Laeg., 115 (1953), S. 556 (Dän.); zit. bei Jores (22). — 4. Beckermann, F. u. Geißler, W.: Therap. Gegenw., 97 (1958), S. 451. — 5. Bichstein J., de Costa Meyer, J. u. Hauch, E. W.: J. Amer. med. Ass., 58 (1955), S. 634. — 6. Bhattacharya, B. K.: Arch. int. Pharmakodyn. 104 (1956), S. 285. — 7. Boss, E. G u. Buchanan, G. C.: Gastroenterology, 33 (1957), S. 730. — 8. Broicher, H.: Klin. Wschr., 31 (1953), S. 890. — 9. Broicher, H.: Therapiewoche, 8 (1958), S. 318. — 10 Broicher, H u. Gierlich, G.: Ärztl. Wschr., 9 (1954), S. 471. — 11. Cayer, D., Sohmer, M. F. u. Sugg W. C.: North. Carolina Med. J., 18 (8) (1957), S. 311. — 12. Dorph, M. H.: Med. Sci 2 (8) (1957), S. 18. — 13. Einhorn, M.: Amer. J. Med. Sci. (1930), S. 179—259. — 14. Fasching, H.: Med. Mschr., 3 (1949), S. 615. — 15. Glatzel, H.: Erg. Inn. Med Kinderheilk., 65 (1945), S. 504. — 16. Grossmann, M. I.: Gastroenterology, 35 (1958) S. 312. — 17. Hafter, E.: Praktische Gastroenterologie, Stuttgart (1956). — 18. Hoffmann C. R.: Amer. J. Gastroenter., 28 (4) (1957), S. 446. — 19. Janssen, P.: pers. Mitt. — 20. de Jongh, D. K., van Proosdij-Hartzema, E. G. u. Janssen, P.: Arch. intern. Pharmakodyn., 103 (1955), S. 100—199. — 21. Jores, A.: Der Mensch und seine Krankheit. Klett Stuttgart (1959), 2. Aufl. — 22. Jores, A. u. Droste, R.: Münch. med. Wschr., 98 (1956), S. 861. — 23. Kapp, F. T. u. Mitarb.: Amer. J. Psychiat., 103 (1947), S. 700. — 24. Kinzlmeier, H., Henning, U. u. Demling, L.: Klin. Wschr., 32 (1954), S. 40. — 25. Koury, J. S.: Med. Bull. Harrisburg Polychin. Hosp., 2 (1) (1958), S. 12—16. — 26. Lickint, F: Tabak und Organismus. Stuttgart (1939). — 27. Martini, P.: Methodenlehre der klinisch-therapeutischen Forschung. Springer (1953). — 28. Martini, P.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 137. — 29. Mullie, A.: Arch. int. Pharmakodyn., 106 (1956), S. 447. — 30 Mullie, A.: Acta med. Scand., 155 (1956), S. 237. — 31. van Proosdij-Hartzema, E. G., Janssen, P. u. de Jongh, D. K.: Arch. intern. Pharmakodyn. 103 (1955), S. 120—128 — 32. Schaper, W.: Z. ges. inn. Med., 1 (1960), S. 36. — 33. Schwidder, W.: Psyche, 4 (1951), S. 561. — 34. Seeherman, R.: Amer. J. Gastroenter., 28 (4) (1957), S. 446 — 35. Shutkin, M. W.: Amer. J. Gastroenterol., 29 (6) (1958), S. 585. — 36 Slauck: Münch. med. Wschr. (1943), S. 327. — 37. Stepp-Kühnau-Schröder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. Stuttgart (1937). — 38. Stevens, P.: Bruxelles-Med., 36 (1956), S 814 — 39. Texter, E. C. u. Ruffin, J.: J. M. South. Med. J., 49 (1956), S. 910. — 40. Weinberg, B. J.: Amer. J. Gastroenter., 29 (1958), 4, S. 400. — 41. Wieck, H. H.: Fschr Neurol. Psychiat., 27 (1959), S. 133.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. W. Schaper, Research Laboratorium Dr. C. Janssen, Beerse/Belgien, Provinz Antwerpen.

DK 616.33 - 002.44 - 085

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. *Th. v. Uexküll*) und aus der Universitäts-Hautklinik Gießen (Direktor: Prof. Dr. med. *R. M. Bohnstedt*)

Über den Verlauf des Morbus Boeck an der Haut und an den Lungen unter der Kortikosteroid-Therapie

von E. NÄGELE und W. MEYHÖFER

Zusammenfassung: Es wurden Untersuchungen über das Verhalten der Haut- und Lungenmanifestation des Morbus *Boeck*, vor allem auch unter der Einwirkung von Kortikosteroiden durchgeführt.

Aus einem Krankengut von 55 *Boeck*-Patienten wurden 14 histologisch und klinisch gesicherte Fälle, die mit Hauterscheinungen einhergingen, ausgewählt und mit Kortikosteroiden behandelt. Dabei zeigte sich, daß die kleinknotig-disseminierten Formen der Haut sehr gut, die großknotigen befriedigend und die infiltrierenden nur mäßig zu beeinflussen waren. Dementsprechend wurden die Patienten mit einem Lungenstadium II (nach der Stadieneinteilung von *Heilmeyer, Wurm* und *Reindell*) meist deutlich gebessert, während im Stadium III nur in bestimmten Fällen, bei denen neben der Fibrose noch infiltrative Lungenveränderungen bestanden, eine Behandlung mit Kortikosteroiden zweckmäßig war. Das Stadium I hat dagegen, falls es nicht durch weitere Krankheitserscheinungen kompliziert ist, eine so gute Prognose, daß keine Behandlung, sondern nur eine sorgfältige Überwachung der Patienten erforderlich ist.

Die Hauterscheinungen zeigten im allgemeinen eine raschere und vollständigere Rückbildung unter der Behandlung als die Lungenmanifestationen, nur in einem Fall war das Verhalten umgekehrt. — Rückfälle beobachteten wir häufig. Von den 14 in einer Tabelle verwerteten Fällen zeigten 9 zum Teil mehrfache Rezidive an der Haut, während die Rezidivneigung der Lungenmanifestation mit nur 4 Fällen geringer war.

Als Anfangsdosis gaben wir 40 mg Prednisolon oder 6 mg Dexamethason pro Tag oral und verringerten jeden dritten bis vierten Tag die Dosis um 5 mg bzw. 0,5 mg, bis eine Gesamtdosis von etwa 1 g Prednisolon innerhalb von 4 Wochen erreicht wurde. In vielen Fällen waren aber auch höhere Dosen, z. B. 60 mg Prednisolon täglich notwendig; nur selten, das heißt bei Patienten mit besonders großer Rezidivneigung, kann auch eine Dauerbehandlung über 2 bis 3 Monate versucht werden. — INH wurde regelmäßig in einer Dosis von 5 bis 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht prophylaktisch gegeben.

Eine ähnliche Erscheinungsform des Morbus *Boeck* an der Haut und an den Lungen konnten wir in 6 von unseren 14 Fällen feststellen, z. B. zeigten 2 Fälle sowohl an der Haut als auch an den Lungen ein kleinknotig-disseminiertes bzw. miliares Bild, während 4 Fälle mit infiltrierenden Hautveränderungen auch massive Lungeninfiltrationen zum Teil kombiniert mit einer Lungenfibrose zeigten. Eine völlige Regellosigkeit zwischen den Erscheinungsformen der Haut und der Lungen scheint also nicht zu bestehen. — Auch unter der Behandlung mit Kortikosteroiden wurde bei 8 von 10 verwertbaren Fällen ein etwa gleichsinniges Verhalten an Haut und Lungen beobachtet.

Summary: Investigations were conducted on the behaviour of the skin and lung manifestation of Morbus Boeck, especially under the influence of corticosteroides.

From a total of 55 Boeck patients, 14 cases, which were verified histologically and clinically and which were accompanied by skin diseases, were selected and treated with corticosteroides. It was observed that the small-node — disseminated types of the skin could be treated very well, the large-node ones satisfactorily, and the infiltrating ones only moderately. In accordance with this, patients with lung stage II (according to the stage classification of Heilmeyer, Wurm, and Reindell) could usually be improved distinctly, whereas in stage III, a treatment with corticosteroides was appropriate only in certain cases in which there were infiltrative lung changes in addition to fibrosis. Stage I, on the contrary, has such a good prognosis, provided it is not complicated by further disease aspects that no treatment is necessary but only careful supervision of the patients.

In general, the skin diseases showed a quicker and more complete involution under treatment than the lung manifestations. In one case only, the process was reversed. — We frequently observed relapses. Out of the 14 cases evaluated in a table, 9 showed partly multiplied relapses at the skin, whereas the relapses tendency of lung manifestation was lower in only 4 cases.

The starting dose was 40 mg Prednisolon or 6 mg Dexamethason daily given orally. We decreased the dose by 5 mg or 0.5 mg, respectively, every third or fourth day until a total dose of about 1 g Prednisolon within four weeks was reached. In many cases, however, higher doses, such as 60 mg Prednisolon daily, were necessary; permanent treatment lasting two to three months can only be tried in rare cases, that is on patients with a particularly high tendency for relapses. — INH was administered regularly at a dose of 5 to 8 mg per kilogram body weight as a prophylactic measure.

A similar form of morbus Boeck on the skin and in the lungs could be observed in 6 of our 14 cases. 2 Cases, for example, showed a small-node — disseminated or miliary aspect on the skin as well as in the lungs whereas 4 cases with infiltrating skin changes presented also massive lung infiltrations combined partly with lung fibrosis. It seems therefore that there is not a complete lack of regularity between the disease aspects of the skin and of the lungs. — Under treatment with corticosteroides, also, an approximately similar behaviour of the skin and lungs was observed in 8 out of 10 utilizable cases.

Résumé: Les auteurs ont effectué des recherches sur le comportement de la manifestation cutanée et pulmonaire dans la maladie de *Boeck*, également et surtout sous l'influence de corticostéroïdes.

Sur un effectif de 55 sujets atteints de la maladie de *Boeck*, 14 cas histologiquement et cliniquement confirmés, concomitants de phénomènes cutanés, furent choisis et traités avec des corticostéroïdes. A cette occasion il fut constaté que les formes disséminées à petites nodosités de la peau pouvaient être très bien influencées, celles présentant de grosses nodosités pouvaient l'être de façon satisfaisante et les formes infiltrantes, seulement modérément. Par conséquent, les malades au stade pulmonaire II (suivant la classification en stades de *Heilmeyer, Wurm* et *Reindell*) furent pour la plupart nettement améliorés, tandis qu'au stade III, un traitement aux corticostéroïdes ne fut approprié que dans des cas déterminés où, à côté de la fibrose, existaient encore des modifications pulmonaires infiltrantes. Par contre, dans le cas où il n'est pas compliqué par d'autres phénomènes pathologiques, le stade I a un pronostic tellement bon, qu'un traitement est inutile et qu'une surveillance très attentive du malade suffit.

Les manifestations cutanées montrèrent en général une régression plus rapide et plus radicale sous l'effet du traitement que les manifestations pulmonaires; dans un cas seulement, le comportement fut inverse. — Les auteurs ont enregistré de fréquentes rechutes. Sur les 14 cas d'un tableau, 9 présentèrent en partie de multiples récidives au niveau de la peau, tandis que la tendance à récidive de la manifestation pulmonaire n'était inférieure que de 4 cas.

Comme dose initiale, les auteurs administrèrent 40 mgr. de prednisolon ou 6 mgr. de dexamethason par jour et par voie buccale, et réduisirent tous les troisièmes, puis quatrièmes jours la dose de respect. 5 et 0,5 mgr. jusqu'à ce que fut atteinte une dose totale de 1 gr. de prednisolon dans l'espace de 4 semaines. Mais dans nombre de cas, des doses plus élevées, par exemple 60 mgr. de prednisolon par jour furent également nécessaires; ce n'est que rarement, c'est-à-dire chez

des malades présentant une tendance à récidive particulièrement grande, que peut être tenté un traitement continu de 2 à 3 mois. L'hydrazide isonicotinique fut administré régulièrement à une dose de 5 à 8 mgr. par kilo de poids corporel et à titre prophylactique.

Une forme analogue de la maladie de *Boeck* au niveau de la peau et des poumons put être constatée par les auteurs dans 6 de leurs 14 cas; par exemple 2 cas, aussi bien au niveau de la peau que des poumons, montrèrent un tableau disséminé à petites nodosités ou miliaire, tandis que 4 cas concomitants de modifications cutanées infiltrantes présentaient aussi des infiltrations pulmonaires massives, partiellement combinées avec une fibrose des poumons. Une irrégularité totale entre les formes cutanées et les formes pulmonaires ne semble par conséquent pas exister. — De même, sous l'effet du traitement avec des corticostéroïdes, un comportement à peu près analogue fut observé au niveau de la peau et des poumons dans 8 cas sur 10 soumis à l'appréciation.

Der Morbus *Boeck* (M. B.) ist in vieler Hinsicht eine interessante Krankheit. Schon die Geschichte dieser Krankheit mit ihren vielen Namensgebungen gäbe Stoff für eine Abhandlung. Fragt man sich aber, warum der M. B. in den letzten 10 Jahren so sehr an Beachtung gewonnen hat, was auch seinen Niederschlag in einer entsprechend umfangreichen Literatur fand, dann kann man hierfür vier Gründe angeben.

1. Die immer noch nicht eindeutig geklärte Frage nach der Ätiologie, die eine umfangreiche und auch sehr temperamentvolle Diskussion ausgelöst hat. Die Brücke zwischen den Verfechtern der Tuberkulose-Ätiologie *(Kalkoff, Heilmeyer, Wurm und Reindell)* und den Autoren, die im M. B. lediglich eine hyperergische Reaktion gegenüber einem noch unbekannten Agens oder vielleicht einer Vielzahl von auslösenden Faktoren sehen *(Uehlinger, Löffler* und *Behrens, Löfgren)*, ist aber immer noch nicht geschlagen.

2. Die Einführung einer auch der Dynamik des Krankheitsverlaufes gerecht werdenden Betrachtungsweise der pathologisch-anatomischen Befunde *(Uehlinger)* und auch der klinischen Erscheinungen (Stadieneinteilung der Lungenmanifestation von *Heilmeyer, Wurm* und *Reindell*).

3. Die Neigung des M. B. zur Generalisation, also zur systemartigen Ausbreitung in alle Organe. Hierdurch wurden sämtliche medizinischen Fachdisziplinen an dieser Krankheit interessiert.

4. Die Einführung der Kortikosteroide in die Behandlung des M. B., wodurch uns endlich ein Mittel in die Hand gegeben wurde, mit dem wir diese meist ausgesprochen chronisch verlaufende und früher nur unsicher zu beeinflussende Krankheit in vielen Fällen erstaunlich bessern können. Daß diese Behandlung trotz ihrer zweifellosen Wirksamkeit noch keineswegs befriedigt und daß Rezidive häufig sind, liegt daran, daß wir auch mit den Kortikosteroiden keine kausale Therapie treiben.

Die fast babylonische Sprachverwirrung über die richtige Aussprache des Namens von *Caesar Boeck* erscheint nun doch gelöst. Nach einer Anfrage *Kalkoffs* bei *Danbolt*, dem Direktor der Hautabteilung des Reichshospitals in Oslo und Nachfolger *Boecks*, sollte man „book" mit langem o sprechen.

Fragestellung

Uns interessierte, wie der M. B. an der Haut und an den Lungen unter der Behandlung mit Kortikosteroiden verläuft, wie häufig Rezidive sind, wie die Behandlung am besten erfolgt und welche Dosierung die zweckmäßigste ist. Schließlich wollten wir feststellen, ob sich gewisse Parallelen zwischen der Haut- und Lungenmanifestation der Krankheit, besonders auch unter der Therapie, ergäben.

Hautmanifestation

C. *Boeck* gab uns eine **Einteilung der Hautsymptome** der von ihm im Jahre 1899 als Hautsarkoid bezeichneten Krankheit, die bis heute beibehalten wurde und nur geringe Erweiterungen und Ergänzungen erfuhr.

Man unterscheidet eine kleinknotig-disseminierte, eine großknotige und eine flächenhaft infiltrierende Form (Lupus pernio), dazu unter anderen anuläre, lichenoide und erythrodermische Formen.

Die kleinknotigen Krankheitsherde bevorzugen die Streckseiten der unteren Extremität und das Gesicht. Es handelt sich hierbei um flach erhabene, rotbraun bis livide Knötchen von etwa Stecknadelkopf- bis Linsengröße.

Die großknotigen Veränderungen haben ihren Lieblingssitz im Bereich des Gesichtes, können aber disseminiert daneben auch den Stamm befallen; diese Herde fühlen sich derb an, sind relativ scharf gegen die gesunde Haut abgegrenzt, bis fünfmarkstückgroß und halbkugelig über das Hautniveau erhaben. Ihr Farbton ist anfangs rot, später geht er ins ausgesprochen Bläuliche über. Die Haut über diesen Knoten ist glatt, zuweilen findet man Teleangiektasien. Diese knotigen *Boeck*-Veränderungen können jahrelang bestehenbleiben. Wenn sie abheilen, kommt es zu anulären Herden, d. h. das abgeheilte Zentrum, in dem die Haut atrophisch ist, wird von einem peripheren, aus Knötchen bestehenden Randsaum umgeben.

Die flächenhaft infiltrierende Form hat ihren Sitz in der Mehrzahl der Fälle im Gesicht, besonders an der Nase und über dem Jochbogen, aber auch an Schläfen und Stirn. Vereinzelt kann man auch Herde an Extremitäten und Stamm finden. Es handelt sich dabei um plattenartige, unscharf begrenzte Infiltrate von rötlich-bläulichem Farbton (Lupus pernio). Teleangiektasien sind häufig. Auch gelblich-bräunliche, etwa hanfkorngroße Knötchen bestehen neben den oben beschriebenen Herden; sie haben ihren Sitz gern an der Peripherie dieser Erscheinungen und man findet sie auch am Nasensteg. Ihre Konsistenz ist im Gegensatz zu den flächenhaften Formen als weich zu bezeichnen.

Die anulären Formen entwickeln sich aus zentral abheilenden großknotigen Herden, wie wir es oben beschrieben haben, aber auch aus anulären Zusammenschlüssen von follikulären, schwach hellroten, stecknadelkopfgroßen Effloreszenzen. Das Zentrum zeigt keine Atrophie, sondern ein normales Hautrelief.

Unter „erythrodermischen" Formen versteht man einmal rötlichbräunlich livide Flecken bis zu Kinderhandtellergröße mit nicht scharf begrenztem Rand, Epithelkrause und leichter Schuppung *(Schaumann)*, das andere Mal eigentliche Erythrodermien. Effloreszenzen wie beim Lichen ruber planus wurden ebenfalls beobachtet und bereits von *Boeck* beschrieben.

Lungenmanifestation

Die Lungenveränderungen bei der *Boeck*schen Krankheit lassen sich ähnlich wie bei der Silikose, am besten nach dem Röntgenbild, beurteilen, wobei wir die Stadieneinteilung von *Heilmeyer, Wurm* und *Reindell* zugrunde legen.

Stadium I: Die häufigste Lungenmanifestation ist die bihiläre Lymphknotenvergrößerung, die vor allem bei frischeren *Boeck*-Fällen und häufig kombiniert mit Erythema nodosum oder Iridozyklitis beobachtet wird. Die meist symmetrisch angeordneten Lymphknotentumoren in beiden Hili und im Mediastinum bilden sich in der Mehrzahl der Fälle spontan innerhalb von 1 bis 2 Jahren wieder zurück. Manchmal kann dieses Stadium aber auch über 10 und noch mehr Jahre fast unverändert bestehen bleiben und sich dann doch noch relativ rasch und ohne erkennbare Ursache zurückbilden oder auch in das Stadium II einmünden.

Stadium II: Dieses Stadium II geht über die reine mediastinale Lymphknotenform hinaus und betrifft zusätzlich das Lungenparenchym. Die häufigste Variante ist die lymphangitische Form (Stadium IIa), die eine vermehrte retikuläre Zeichnung, vor allem in der Umgebung der Hili, erkennen läßt. Das Stadium IIb zeigt an Stelle der vermehrten Netzzeichnung eine feinkörnige Tüpfelung der Lungenfelder vom Typ der hämatogen-miliaren Lungenstreuung (Abb. 1). Dabei sind keineswegs immer, aber doch relativ häufig, die Spitzenfelder fast frei, was differentialdiagnostisch gegenüber der echten Miliartuberkulose von Bedeutung ist. Im Sta-

dium IIc treten die mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen bereits zurück. Dafür finden wir neben einer vermehrten retikulären Lungenzeichnung kleinfleckige Streuherdchen in beiden Lungen unter Bevorzugung der Ober- und Mittelfelder. Im Stadium IId liegen neben der verstärkten Netzzeichnung grobknotige Herdbildungen in beiden Lungen vor. — Wichtig ist, daß nicht nur das Stadium I, sondern auch das Stadium II in allen Formen rückbildungsfähig ist und daß nur ein Teil der Fälle (vielleicht 15—25%) in das Stadium III übergeht.

Stadium III: Wir unterscheiden die sogenannte Konglomeratform (Stadium IIIa) mit flächenhaften, zusammenfließenden Verschattungen nach Art der silikotischen Ballungen von einer mehr strangförmig-fibrotischen Form (Stadium IIIb), bei der das Röntgenbild von zahlreichen, meist vom Hilus radiär in die Lungenfelder einstrahlenden, streifigen Verschattungen beherrscht wird. Es handelt sich bei den Stadien IIIa und b um einen Narbenzustand, der nicht mehr rückbildungsfähig ist. Er geht offenbar immer aus dem Stadium II hervor und in der Mehrzahl der Fälle lassen sich neben der Fibrose auch noch infiltrative Lungenveränderungen (Abb. 3), z. B. grobknotige Herde, nachweisen. Interessant ist, daß das Stadium III häufiger bei Männern als bei Frauen beobachtet wird. Der nicht ganz seltene Übergang eines Lungen-*Boeck* bei Männern in das Stadium III mit seinen schweren Folgeerscheinungen für Atmung und Kreislauf spiegelt sich auch in der Sektionsstatistik von *Uehlinger* wieder, der unter 28 obduzierten Fällen 15 Männer und nur 13 Frauen feststellte, während nach klinischen Beobachtungen Frauen doppelt so häufig an einem M. B. erkranken wie Männer. Diese besondere Neigung des männlichen Geschlechts zur Lungenfibrose deutet auf hormonale Einflüsse (Keimdrüsen, Nebennierenrinde) hin, wobei man vor allem den Glukokortikoiden eine wesentliche Bedeutung beimessen möchte. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die Beobachtungen von *Wurm, Reindell* und *Heilmeyer*, die unter der Schwangerschaft mehrfach eine erhebliche Befundbesserung bei *Boeck*-Patientinnen feststellten und hierfür eine gesteigerte Nebennierenrindenaktivität als Ursache annahmen. — Warum die Krankheit einmal vom Stadium II in das irreparable Stadium III übergeht, während sie ein andermal zur Heilung kommt, ist jedoch noch völlig unklar. Ob sich durch eine frühzeitige Behandlung mit Cortison eine spätere Lungenfibrose wirklich vermeiden läßt, ist fraglich, ja, es wird sogar von manchen Autoren eine beschleunigte Fibrosierung unter der Cortisontherapie angenommen *(Sommer)*.

Wir müssen auch berücksichtigen, daß eine klinisch-röntgenologische Heilung und Erscheinungsfreiheit keineswegs auch einer restitutio ad integrum im anatomischen Sinne entsprechen muß. Das Röntgenbild ist nicht in der Lage, eine geringgradige interstitielle Bindegewebsvermehrung in den Lungen einwandfrei zu erfassen oder kleine herdförmige Narben darzustellen. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an Untersuchungen von *Janker u. a.*, in denen der Beweis geführt wurde, daß z. B. ein silikotisches Knötchen vom Durchmesser eines Zentimeters, das auf der Brustwand befestigt wurde, im Röntgenbild nicht nachweisbar war. Das Röntgenbild ist ein Summationsbild, das nur bei Ineinanderprojektion von mehreren, kleinen, schattengebenden Teilchen einen Schwärzungsunterschied auf dem Film erkennen läßt. Es ist also möglich, daß auch in Fällen von angeblich völliger Ausheilung häufig nur eine Heilung mit Defekt, also mit Narbenbildung erzielt wird. Die restitutio ad integrum, also die Resorption des epitheloidzelligen Knötchens ohne Übergang in Fibrose, die von *Pautrier* und von *Longcope* und *Freiman* für wahrscheinlich gehalten wird, ist bis heute noch nicht ausreichend bewiesen *(Löffler* und *Behrens)*.

An den Hili können wir diesen Übergang in die Narbe häufig beobachten. Die Anordnung der Hilusgefäße ist verändert und man erkennt teils streifige, teils fleckförmige Strukturen in der Hilusgegend. Diese Induration der Hili ist dann manchmal das einzige, aber wichtige, wenn auch nicht pathognomonische Zeichen (die tuberkulöse Hilusinduration unterscheidet sich davon oft nicht) einer früher durchgemachten Lungenmanifestation, während z. B. *Boeck*herde an der Haut oder eine Skelettmanifestation noch bestehen.

Therapie

In den letzten Jahrzehnten ist eine Reihe von Medikamenten bei der Behandlung des M. B. versucht worden. Die Wirkung dieser Therapeutika blieb aber zweifelhaft, da eine ätiologische Behandlungsweise infolge Unkenntnis der eigentlichen Ursache nicht möglich war. Verschiedene **Vitamine**, unter ihnen B, C, D und E, kamen zur Anwendung (s. *Gillar, Laugier* und *Ledouse, Joulia u. Mitarb., Nessling, Bohnstedt* und *Baumann, Wurm, Reindell* und *Heilmeyer, Kühn* u. a.), über die Wirkung der Goldzalze berichtete *Gougerot*, über Wismut *Dupon*. Die **Tuberkulostatika** fanden auf Grund der von zahlreichen Autoren angenommenen tuberkulösen Ätiologie in den letzten Jahren reichlich Anwendung, unter ihnen INH, PAS, Conteben und Streptomycin. Ihr Wirkungseffekt ist umstritten; eine Reihe von Autoren sah Erfolge mit dieser Behandlungsweise, die überwiegende Mehrzahl konnte sich aber nicht von der Wirksamkeit dieser Therapie überzeugen (*Gottron, Dressler, Chatterjee* und *Ghosh, Fust, Klurfeld, Schoch* und *Thiers* u. a.).

Die Einführung der **Nebennierenrindenhormone** in die Therapie brachte erstmals eine eindeutige Beeinflussung der Krankheitserscheinungen bei vielen an einem M. B. erkrankten Patienten. Bei dieser Behandlung machen wir uns den Bremseffekt der Kortikosteroide auf die überschießenden, granulomatösen Reaktionen zunutze und erreichen oft einen Rückgang bzw. eine Abheilung der epitheloidzelligen Granulomatose. Außerdem wird nach *Tonutti* und *Fetzer* durch die Glukokortikoide eine „unspezifische Resistenz" hervorgerufen. Unter dieser Resistenz ist nicht eine direkte antitoxische Wirkung zu verstehen, vielmehr ist mit diesem Begriff die Fähigkeit gemeint, Reizeinwirkungen jeglicher Art zu widerstehen. Waren die Ergebnisse bei der ACTH- und Cortisonbehandlung schon eindrucksvoll, so sind in den letzten Jahren eine Reihe von Mitteilungen über noch überzeugendere Abheilungs- bzw. Besserungseffekte durch Prednisolon und dessen Modifizierungen (Methyl-Prednisolon, Fluor-Prednisolon, Methyl-Fluor-Prednisolon) veröffentlich worden. Da es z. Z. noch keine ätiologische Behandlung des M. B. gibt, muß man die mit den Kortikosteroiden gegebenen Möglichkeiten für eine symptomatische Behandlung, wenigstens in bestimmten Fällen, ausnutzen. In der Diskussion unserer Krankheitsfälle werden wir auf die Indikation zur Behandlung und auf die Dosierung der Cortisonpräparate näher eingehen.

Auch nach Einführung des Cortisons ist es daneben sinnvoll, eine Umstimmung der Reaktionslage zu versuchen, wobei vor allem von einem Klimawechsel mit Bevorzugung eines Reizklimas Gutes zu erwarten ist *(Wurm)*.

Bei jeder Therapie des M. B. müssen wir uns aber bewußt bleiben, daß die Krankheit nicht selten auch spontan abheilt.

Eigene Beobachtungen

Unser Krankengut setzt sich zusammen aus 26 klinisch und histologisch gesicherten Fällen unserer Kliniken, zu denen 2 Fälle des *Albert-Jesionek*-Krankenhauses, Gießen, kommen[1]). Von diesen 28 Fällen wurden 14 Patienten, die sämtlich Hautveränderungen aufwiesen, zur Kortikosteroidbehandlung ausgewählt und tabellarisch dargestellt[2]).

Erfahrungen vor der Therapie: Nicht jeder M. B. zeigt Erscheinungen an der Haut. Nach größeren Zusammenstellungen, z. B. denen von *Löffler* und *Behrens* ist eine Hautbeteiligung in etwa 33% der Fälle zu erwarten. *Mather*

[1]) Wir danken Herrn Professor *Arold*, Herrn Dr. *Kämpfer* und Herrn Dr. *Segieth* von der Heilstätte Seltersberg bzw. vom *Albert-Jesionek*-Krankenhaus, Gießen, für ihre Unterstützung durch Überlassung von Krankenblättern und Röntgenbildern.

[2]) Weitere 27 nach dem klinischen Befund und nach dem Verlauf wahrscheinliche *Boeck*fälle wurden in der Tabelle nicht verwertet, da entweder die histologische Untersuchung des entnommenen Gewebes nur eine unspezifische Entzündung ergab oder eine Probeexzision nicht durchgeführt wurde.

Name Alter Geschlecht in Beobachtung seit	Erscheinungsform	Verlaufsrichtung	Kortikosteroid-Behandlung (C.B.) Zeit u. Dosis	Ergebnis	1. Rezidiv nach C. B. Zeit u. Form	Nochmal. C. B. Zeit u. Dosis	Ergebnis	2. Rezidiv nach C. B. Zeit u. Form	Erneute C. B Zeit u. Dosis	Ergebnis	3. Rezidiv Zeit u. Form nochm. C. B. Zeit u. Dosis	Dauererfolg
1. L. 51 J. w. 14 J.	Haut: Infiltrierende Form	(pr.)	4. 2. 1955 bis 31. 3. 1955 ACTH 670 E. Cortison 200 mg	+	nach 15 Mon. infiltrierende Form	14. 9. 1957 bis 30. 10. 1957 Prednisolon 800 mg	+	nach 12 Mon. infiltrierende Form	1. 10. 1958 bis 1. 2. 1959 Prednisolon 2400 mg	+	nach 5 Monaten infiltr. 25. 6. bis 30. 9. 1959 Fluor- Prednis. 720 mg	kaum
	Lunge: o. B.											
2. M. 51 J. w. 4 J.	Haut: Großknotige diss. Form	pr.	8. 10. 1959 bis 20. 12. 1959 Dexamethason 526 mg	+								
	Lunge: IIa	(pr.)		(+)								
3. M. 46 J. w. 4 J.	Haut: Infiltrierende Form	(pr.)	1. 6. 1953 bis 1. 8. 1953 ACTH 1205 E.	(+)	nach 18 Mon. infiltrierende Form	1.—28. 2. 1955 ACTH 240 E. u. Cortison 1,725 g	+	nach 10 Mon. infiltrierende Form	1. 1. 1956 bis 21. 1. 1956 Prednisolon 540 mg	+	nach 3½ Jahren infiltr. 1.—30. 6. 1959 Methyl- Predn. 500 mg	fraglich
	Lunge: I	st.		Ø	I		Ø	I		Ø		nein
4. W. 42 J. w. 0	Haut: Kleinknotige diss. Form	pr.	14. 12. 1956 bis 9. 2. 1957 Prednisolon 600 mg	++	nach 14 Mon. anuläre Form	10. 4. 1958 bis 5. 5. 1958 Prednisolon 540 mg	++					ja
	Lunge: IIc			++	kein Rezidiv							ja
5. M. 54 J. w. 2 J.	Haut: Unter d. Bild einer Livedo racemosa	pr.	4. 3. 1957 bis 26. 4. 1957 Prednis. 540 mg	+	nach 5 Wochen kleinknotige diss. Form	19. 9. 1957 bis 13. 12. 1957 Predn. 1080 mg	++	nach 5 Wochen kleinknotige diss. Form	7. 11. 1958 bis 23. 12. 1958 Fluor-Prednis.	++		ja
	Lunge: IIb	pr.		(+)	nach 5 Wochen IIb		+	kein Rezidiv IIb (Rest)		+	nur noch IIa	ja
6. R. 56 J. w. 1 J.	Haut: Anuläre Form u. Eryth. nod. lipogran. *Carol*	pr.	3. 1. 1955 bis 19. 2. 1955 ACTH 400 E. Cortis. 1587 mg	+	nach 3 Wochen kleinknotige diss. Form	keine weitere C. B.						
	Lunge: o. B.											
7. P. 48 J. w. 1 J.	Haut: Infiltrierende Form	pr.	23. 7. 1958 bis 28. 10. 1958 Prednisolon 540 mg	+	nach 6 Mon. infiltrierende Form Rezidiv	17. 4. 1959 bis 24. 7. 1959 Prednisolon 540 mg	+	Bis September 1959 Dauerbehandlung mit Prednisolon (2 g). Bisher keine neuen Herde.				
	Lunge: IId	pr.		(+)	IId u. IIIb		+	IIIb (Rest)				
8. J. 56 J. m. 2 J.	Haut: Infiltrierende Form	pr.	1. 2. 1956 bis 22. 3. 1956 Prednisolon	+ (?)	nach 15 Mon. infiltrierende Form	13. 7. bis 27. 9. 1957 Vit. D_2 u. Neoteben	Ø	Weiter- bestehen d. infiltr. Form	16. 1. 1958 bis 22. 8. 1958 Prednisolon 2000 mg	+		
	Lunge: IIIa	pr.		+ (?)	Rezidiv IIIa		Ø	IIIa		+		
9. .S 39 J. m. 3 Mon.	Haut: Infiltrierende Form	pr.	27. 10. 1958 bis 28. 2. 1959 Prednisolon	+	nach 7 Wochen infiltrierende Form	4. 5.—14. 9. 59 Forte^{c} Urbason	++					
	Lunge: IIb	pr.		+	nach 7 Wochen IIb		Ø					
10. S. 51 J. w. 4 J.	Haut: Infiltrierende Form	pr.	6. 5. 1959 bis 25. 6. 1959 Methyl-Pred- nisolon 540 mg	+	nach 3 Wochen infiltr.	17. 7. 1959 bis 2. 10. 1959 Meth. pr. 752 mg	+					nein
	Lunge: I	st.		(+)	nach 3 Wochen kein Rez.		Ø	unter Ther. Verschlecht. I				nein
11. K. 58 J. w. 0	Haut: Kleinknotige diss. Form	pr.	10. 2. 1959 bis 26. 5. 1959 Methyl-Pred- nisolon 1240 mg	+								ja
	Lunge: o. B.											
12. K. 42 J. w. 0	Haut: Kleinknotige diss. Form	st.	24. 7. 1957 bis 17. 1. 1958 Prednisolon	+								ja
	Lunge: IIa	?	1640 mg	++								ja
13. L. 58 J. m. 1 J.	Haut: Diffus infiltr. Form		15. 6. 1959 bis 31. 7. 1959 Methyl-Pred- nisolon 540 mg	++	pr.							fraglich
	Lunge: o. B.											
14. S. 35 J. m. 13 J.	Haut: Infiltrierende Form	pr.	15. 5. 1959 15. 8. 1959 Prednis. 1315 mg	+								fraglich
	Lunge: IIIa	pr.		+								nein

Tab. 1: Erklärungen zur tabellarischen Übersicht über das vergleichende Verhalten der Haut- und Lungenmanifestationen bei 14 Patienten mit klinisch und histologisch gesichertem M. *Boeck:*
Die in dieser Tabelle verwerteten Beobachtungen wurden am 20. 12. 1959 abgeschlossen. Zur Kennzeichnung der Erscheinungsformen an den Lungen wurde die auf der Analyse des Röntgenbildes beruhende Stadieneinteilung von *Heilmeyer, Wurm* und *Reindell* verwandt. — „Kortikosteroid-Behandlung" wird zum Teil als „C. B." abgekürzt. — Unter Verlaufsrichtung bedeutet: pr. = progredient; (pr.) = gering progredient; st. = stationär; r. = regressiv. — Unter Ergebnis bedeutet: ++ = vollständige Rückbildung; + = weitgehende Rückbildung; (+) = geringgradige Rückbildung; Ø = keinerlei Besserung.

und auch *James* beobachteten unter 160 bzw. 150 Fällen von M. B. nur in 10% Hautveränderungen. Mit einer Hilus- bzw. Lungenbeteiligung haben wir dagegen in etwa 70% der Fälle zu rechnen.

Von unseren 28 auch histologisch gesicherten M.-B.-Fällen gingen 16 mit Hauterscheinungen einher. Dieser Prozentsatz ist ungewöhnlich hoch, was dadurch bedingt ist, daß wir in erster Linie Patienten der hiesigen Universitäts-Hautklinik und des *Albert-Jesionek*-Krankenhauses, Gießen, für unsere Beobachtungen verwerteten. Es fällt aber weiter auf, daß unter den 14 mit Kortikosteroiden behandelten Patienten 8 mit infiltrativen Hautveränderungen enthalten sind, während nur 4 der kleinknotigen Form angehörten. Dies mag daran liegen, daß unsere Patientenzahl relativ klein ist und daß die Fälle mit größeren und auffälligen Hautherden bevorzugt zur klinischen Behandlung eingewiesen werden.

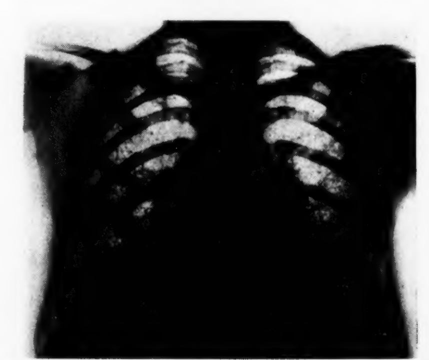
Der Haut-*Boeck* ist im Gegensatz zu den mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen, zum *Heerfordt*-Syndrom und zur Iridozyklitis im allgemeinen keine ausgesprochene Frühmanifestation der Krankheit. Auszunehmen ist hierbei das Erythema nodosum. Nach den Arbeiten von *Bohnstedt* und *Baumann* und nach den *Löfgren*schen Beobachtungen beginnt der M. B. häufig mit einem Erythema nodosum. Dies wurde seither mehrfach bestätigt. Andererseits kann aber nicht jedes Erythema nodosum als typische Hautmanifestation einer *Boeck*schen Krankheit angesehen werden, da es sich in einem großen Teil der Fälle gar nicht um einen M. B., sondern um eine andere Krankheit, z. B. um eine Tuberkulose oder einen Streptokokkeninfekt (Zustand nach Angina), handelt. Immerhin sollte jedes Erythema nodosum ein Anlaß sein, auch an einen M. B. zu denken und weitere Untersuchungen einzuleiten.

Die infiltrierenden Formen der Haut, zu denen wir den Lupus pernio rechnen, gingen fast immer entweder mit fortgeschrittenen, ziemlich massiven, infiltrativen Lungenveränderungen (Fall 7, 8, 9 und 14) oder mit therapeutisch nur mangelhaft oder gar nicht zu beeinflussenden mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen einher. Die kleinknotig-disseminierte Form der Haut, das Miliarlupoid *Boecks*, zeigte bei Fall 5 eine völlig entsprechende Lungenmanifestation, nämlich eine massive miliare Streuung in die Lungen, während im Fall 4 die gleiche Hautmanifestation von einem Lungenstadium IIc, also ebenfalls von kleinfleckigen Lungenherdchen begleitet war. Hier scheint eine gewisse Parallele zwischen der Haut- und der Lungenmanifestation zu bestehen. Allerdings findet sich dieses Verhalten an Haut und Lungen nicht immer, denn auch wir beobachteten Patienten mit kleinknotig-disseminierten Hautherden, die entweder überhaupt keinen Lungenbefund (Fall 11) oder nur ein bilaterales Lymphknotensyndrom in den Hili mit vermehrter lymphangitischer Lungenzeichnung (Fall 12 mit einem Lungenstadium IIa) aufwiesen. Auch sind umgekehrt Beobachtungen von Fällen mit miliarem Lungen-*Boeck* ohne jede Hautbeteiligung bekannt und auch in unserem Krankengut enthalten.

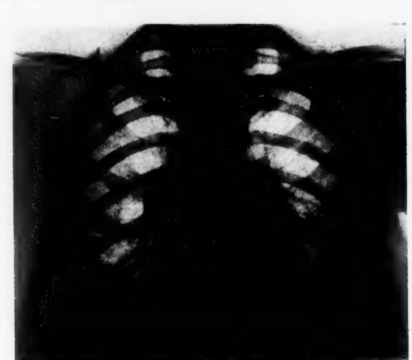
Zusammenfassend zeigt sich, daß in einem Teil der Fälle eine gewisse Parallelität zwischen den Haut- und Lungenerscheinungen hinsichtlich der Krankheitsform und -schwere besteht.

Erfahrungen während und nach der Therapie: Eine vollständige Heilung der *Boeck*schen Krankheit ist auch unter der Kortikosteroidbehandlung nicht häufig. Dabei erhebt sich auch noch die Frage, ob der M. B. in diesen relativ seltenen Fällen nicht auch spontan zur Ausheilung gekommen wäre. Immerhin halten wir es für wahrscheinlich, daß in unserem Falle 4 — es handelte sich um eine kleinknotig-disseminierte Form und um eine Lungenbeteiligung vom Stadium IIc — die vollständige Rückbildung durch die Cortisonbehandlung bedingt wurde, besonders da 14 Monate nach der ersten Behandlung ein gleichförmiges Rezidiv an der Haut auftrat, das unter der erneuten Kortikosteroidbehandlung wieder völlig zur Abheilung kam. Zu erwähnen ist noch, daß bei dem Hautrezidiv die Anordnung der kleinknotigen Herde in Ringform erfolgte und daß an den Lungen kein Rückfall beobachtet wurde. Es handelte sich in diesem Falle 4 um im Anschluß an eine Entbindung frisch aufgetretene Hautherde, die offenbar besonders gut auf die Nebennierenrindenhormone ansprachen. Die Patientin ist jetzt seit 1½ Jahren, sowohl an der Haut als auch an den Lungen, erscheinungsfrei. In sämtlichen anderen Fällen war keine vollständige Ausheilung erreicht worden; entweder waren auch nach der Behandlung immer noch Lungenveränderungen, wenn auch weniger ausgedehnt als vorher, nachweisbar, oder die Hautherde hatten sich nur teilweise zurückgebildet. In der überwiegenden Zahl der Fälle (2, 3, 5, 7, 9 und 10) übertraf der günstige Behandlungseffekt an der Haut den an den Lungen, und nur einmal (12) war umgekehrt die Rückbildung der Lungenveränderungen ausgesprochener als der Hautherde. Dabei zeigte sich, daß sowohl an der Haut, als auch an den Lungen, die kleinknotig-disseminierten Herde (Abb. 1) günstiger ansprachen (4, 5, 6, 11 und 12), als die übrigen Erscheinungsformen.

Relativ wenig wurde Fall 3 durch die Kortikosteroidbehandlung beeinflußt. Es handelte sich um einen Lupus pernio der Haut und um torpide, über 9 Jahre fast unverändert bestehen bleibende mediastinale Lymphknotentumoren. In diesem Falle 3 wurde zwar die Hautmanifestation durch die Kortikosteroidbehandlung etwas gebessert; sie rezidivierte jedoch bisher insgesamt dreimal, während sich die ziemlich ausgedehnten mediastinalen Lymphknotentumoren mit und ohne Therapie fast unverändert verhielten (Abb. 2).

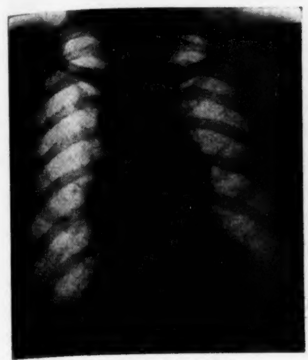


6. 3. 1957: Beginn der Beobachtung.

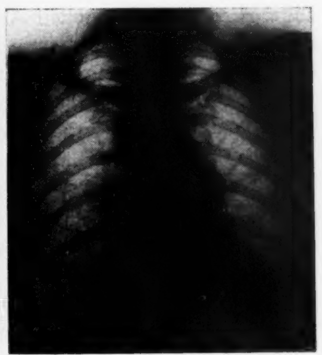


11. 11. 1958: Nach zweimaliger Prednisolonbehandlung.

Abb. 1: Fall 5 unserer Tab. Wesentliche Rückbildung der miliaren Herde in beiden Lungen und an der Haut unter der Prednisolonbehandlung. Schon nach 4 Monaten Rezidiv an Haut und Lungen und zwar abermals als miliare Form. Erneute Rückbildung der Haut- und Lungenveränderungen unter Prednisolondauerbehandlung.



10. 7. 1951: Beginn der Beobachtung.



2. 9. 1958: Nach mehrjähriger Behandlung.

Abb. 2: Fall 3 unserer Tab. Überaus chronischer und torpider Verlauf eines Lungen-*Boeck* im Stadium I. Trotz zahlreicher Therapieversuche, auch mit Prednisolon, fast unverändertes Bestehenbleiben der mediastinalen Lymphknotentumoren über 8 Jahre. Auch die Hautherde zeigten unter der Behandlung nur eine Abblassung und Verkleinerung, aber keine vollständige Abheilung. — Größenzunahme des Herzens bei Hypertonie.

Inwieweit wurde bei unseren Fällen ein paralleles Verhalten an der Haut und an den Lungen unter der Kortikosteroidbehandlung beobachtet? Da 4 Fälle keine Lungenbeteiligung aufwiesen, sind nur 10 Patienten zur Prüfung dieser Frage zu verwerten. Von diesen zeigten 8 Fälle ein paralleles Verhalten an der Haut und an den Lungen. Dabei war allerdings der Grad der Besserung unter der Therapie nur bei 3 Fällen an Haut und Lungen etwa gleich, während viermal die Rückbildung an der Haut deutlicher war als an den Lungen, und nur einmal umgekehrt die Lungenveränderungen eine weitergehende Rückbildung zeigten, als die Herde an der Haut. In einem Fall (3) — wir haben diesen Fall oben schon erwähnt — war die Besserung des Hautbefundes befriedigend, wenn auch nur vorübergehend, während der Lungenbefund mit mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen nahezu unbeeinflußt blieb. Sehr interessant war aber Fall 9, der zunächst eine etwa parallele Rückbildung der infiltrativen Hautveränderungen und der miliaren Lungenstreuung zeigte, während beim 7 Wochen später in gleicher Form aufgetretenen Rezidiv nur noch eine, und zwar recht gute Beeinflussung des Hautbefundes gelang, wohingegen die Lungenveränderungen jetzt refraktär waren.

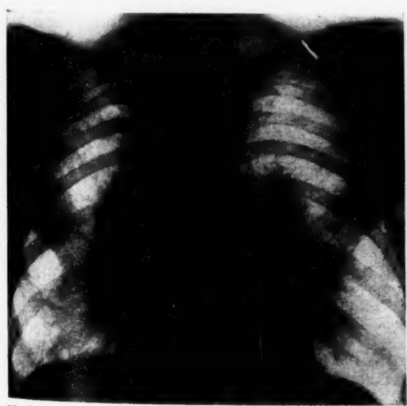
Die infiltrativen Formen der Haut und die fortgeschrittenen Lungenstadien IIIa und IIIb, die wir dreimal miteinander kombiniert beobachteten, sprachen relativ schlecht auf die Kortikosteroidbehandlung an. Immerhin zeigt uns Fall 8, daß auch in diesen bereits mit Fibrosierungen einhergehenden Stadien eine teilweise Rückbildung — freilich nur der granulomatösen Veränderungen — möglich ist (Abb. 3). Eine ausgesprochene Verschlechterung unter oder nach der Therapie stellten wir nur in einem Falle (10) fest, der zunächst befriedigend auf die Therapie angesprochen hatte, beim schon nach 3 Wochen auftretenden Rezidiv (Haut: infiltrative Form, Lunge: Stadium I), aber nur bezüglich des Hautbefundes eine Besserung zeigte, während die mediastinalen Lymphknotenvergrößerungen trotz Therapie mit Methylprednisolon noch zunahmen.

Zum zeitlichen Verhalten ist zu sagen, daß die Hauterscheinungen meist rascher auf die Therapie ansprachen, so daß oft schon nach 4 bis 6 Tagen eine Verkleinerung der Hautherde beobachtet werden konnte, während die Lungenveränderungen meist erst nach 10 bis 14 Tagen einen Rückbildungseffekt erkennen ließen. Zum Teil mag dies daran liegen, daß die Hautherde sehr viel besser und exakter zu kontrollieren sind als die Lungenveränderungen.

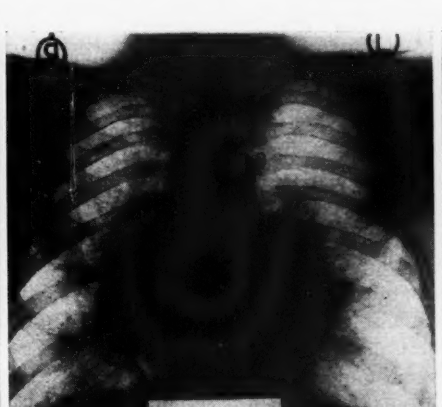
Bemerkenswert ist, daß von unseren 14 mit Kortikosteroiden behandelten Fällen 9 zum Teil mehrmalige Rückfälle zeigten. Bei den restlichen 5 ist die Zeit seit Beendigung der Behandlung noch zu kurz (längstens 21 Monate), um den M. *Boeck* schon als endgültig geheilt anzusehen. Die Kortikosteroidbehandlung scheint also nur die Krankheitserscheinungen symptomatisch zu unterdrücken. Kommt man mit dieser Therapie gerade in eine Phase des spontanen Umschwungs der Reaktionslage, was natürlich bei einer Dauertherapie eher einmal zu erwarten ist, als bei kurzfristiger Behandlung, so kann der Eindruck einer echten Heilung infolge der Behandlung entstehen.

Indikation zur Behandlung, Dosierung und Behandlungsschema

Welche Formen sind für eine **Kortikosteroidbehandlung** geeignet? Diese Frage läßt sich noch nicht abschließend beantworten, denn die Zeit seit Einführung der Cortisonbehandlung ist noch zu kurz, um diese meist chronisch über Jahre verlaufende Krankheit bezüglich ihrer therapeutischen Beeinflussung zu beurteilen; außerdem ist die Zahl unserer Kranken zu klein. Trotzdem glauben wir, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen anderer Autoren einige Hinweise geben zu sollen. Dabei wird sich wahrscheinlich in der einen oder anderen Richtung noch eine schärfere und wahrscheinlich begrenztere Indikationsstellung herausschälen.



22. 8. 1957: Beginn der Beobachtung.



3. 1. 1958: Keine Besserung trotz Behandlung mit Vitamin D_2 und Neoteben.



31. 7. 1958: Deutliche Rückbildung der hilusnahen Infiltrationen nach Prednisolon. Eine Fibrose bleibt jedoch zurück.

Abb. 3: Fall 8 unserer Tab. Verlauf eines fortgeschrittenen Lungen-*Boeck*, der unter Behandlung mit Vitamin D_2 und Neoteben keine Besserung des Haut- und Lungenbefundes erkennen läßt. Unter Dauerbehandlung mit Prednisolon (etwa 2 g innerhalb von 7 Monaten) erstaunliche Rückbildung der zunächst als hilusnahe Ballungen (Stadium III a) gedeuteten Verschattungen. Eine Restfibrose bleibt allerdings zurück (Stadium III b). Gleichzeitig auch Abheilung der Hautherde unter Hinterlassung von fibrösen Narben.

Hautveränderungen: a) Die Lupus pernio-Herde und die übrigen infiltrativen Formen sprechen auf eine Kortikosteroidbehandlung mit einem Rückgang der Gewebsinfiltrationen an. Besonders frische, infiltrative, bräunlich-gelbliche, knötchenförmige Effloreszenzen an der Peripherie der plattenartigen Herde an Wangen und Nasensteg zeigen meist einen schnellen Rückgang, d. h., nach einer Behandlungszeit von etwa 8 bis 14 Tagen unter einer Dosis von 200 bis 300 mg Prednisolon. Nach Absetzen des Präparates kommt es jedoch häufig zu Rezidiven. Die plattenartigen Herdbildungen wiesen dagegen erst nach längerer Behandlungszeit und bei entsprechend höherer Dosierung (1 bis 2 g Prednisolon) eine Rückbildung auf. Die Haut verlor deutlich ihre gespannte Beschaffenheit und die Follikel traten nicht mehr so stark hervor. Der Farbton und die Teleangiektasien änderten sich dagegen nicht; auch die weichen, infiltrierenden Veränderungen zeigten eher eine Neigung zur Rückbildung als die härteren, was durchaus zu erwarten war. Wo es im Laufe von Jahren zur Abheilung in Narbenform gekommen ist, ist durch die Kortikosteroidbehandlung keine Veränderung zu erzielen. — Nach Absetzen der Therapie beobachteten wir häufig Rezidive in loco. Die Indikation zur Nebennierenrindenhormonbehandlung kann deshalb beim Lupus pernio nicht generell bejaht werden. Wir empfehlen, frisch aufgetretene Herde über einige Monate hinweg mit Dosen von 20 mg Prednisolon pro Tag zu behandeln. Bei Rezidiven sollte man sehr zurückhaltend in der Anwendung des Cortisons und seiner Abkömmlinge sein. Lang bestehende Lupus pernio-Herde sollten nur dann behandelt werden, wenn frische Effloreszenzen an der Peripherie der Infiltrationen auftreten und wenn die Verunstaltungen besonders an der Nase stärkere Formen annehmen. Bei einem Kranken mit einer diffus infiltrierenden Form (Fall 13) erreichten wir einen völligen Rückgang aller Hauterscheinungen; ein Rezidiv blieb bisher bei einer Nachkontrolle über 4 Monate aus.

b) Auch die disseminierten großknotigen Veränderungen an der Haut sollte man mit Kortikosteroiden behandeln. Die Ausdehnung und die Größe der Herde beunruhigen den Patienten meist erheblich.

Die Behandlung wird sich in diesen Fällen meist über eine längere Zeit, mindestens über 6 Wochen, hinziehen müssen, um eine vollständige Abheilung zu erzielen. Die Dosierung muß relativ hoch gewählt werden. Wir haben bei einer von uns beobachteten Patientin mit 6 mg Dexamethason pro Tag begonnen und haben langsam, d. h. jeden 2. oder 3. Tag die Dosis um 0,5 mg reduziert. Dabei zeigten die großknotigen Hautherde eine zunehmende Abflachung und erreichten nach 3 Wochen das Hautniveau. Die Intensität des blauroten Farbtones nahm nur gering ab. Nachdem eine Dosis von 0,5 mg Dexamethason pro Tag erreicht worden war, konnte bei Beibehaltung dieser Dosierung über 14 Tage hinweg keine weitere Rückbildung mehr erreicht werden. Nach Erhöhung der Dosis auf 4 mg pro Tag über 10 Tage hinweg bildete sich zunehmend eine zentrale atrophische Zone aus, wobei ein Randsaum erhalten blieb. Die Atrophie im Zentrum ließ schließlich eine muldenförmige Einsenkung in der Mitte des Herdes entstehen. Auch jetzt blieb jedoch der blaurote Farbton nur gering abgeblaßt bestehen. Gegenüber diesem Abheilungseffekt zeigten die kleinknotigen Veränderungen, die teilweise durch Rückbildung von großknotigen Herden an ihrer Peripherie bestehen geblieben waren (sogenannte anuläre Form des großknotigen M. B.), einen behandlungsresistenteren Verlauf. Zentral nahm die Atrophie zu, während die peripheren Veränderungen erst nach der oben beschriebenen nochmaligen Erhöhung der Medikamentendosis sich zurückbildeten. Insgesamt wurden bis zur makromorphologischen Abheilung 526 mg Dexamethason gegeben. Über den mikromorphologischen Verlauf unter der Kortikosteroidtherapie wird später berichtet werden.

c) Der kleinknotig-disseminierte Haut-*Boeck* sollte ebenfalls mit nicht zu niedrigen Dosen (etwa 1 g Prednisolon Gesamtdosis) behandelt werden. Die Erfolge sind gut, die Rezidive nicht ganz so häufig wie bei den anderen Formen. — Im Einzelfall wird man die Dosierungshöhe des Medikamentes nach dem jeweiligen klinischen Rückgang der Knötchen richten müssen. Sollte man bei der oben angegebenen Prednisolonmenge (bei Beginn 40 mg täglich mit langsamem Abbau) bei 20 mg Tagesdosis angelangt sein, ohne eine weitgehende Abflachung der Herde erreicht zu haben, muß man die Tagesdosis erneut steigern, nötigenfalls auch auf 60 mg. Nach unserer Erfahrung ist eine Prednisolondosierung von 10 bis 20 mg täglich auch über längere Zeit hinweg nicht wirkungsvoll. Ein Abheilen der Effloreszenzen kann hiermit nicht erreicht werden. — Eine ausreichend dosierte Behandlung zeigte in 2 unserer Fälle ein völliges Verschwinden aller Knoten ohne sichtbare narbige Veränderungen. Ein weiterer Fall brachte bei oben beschriebener, nicht hoch genug dosierter Prednisolongabe nach anfänglichem Rückgang der Knoten auch bei Dauerbehandlung mit 20 mg Prednisolon täglich über 1/2 Jahr hinweg keine entscheidende Besserung.

d) Der follikuläre bzw. follikulär-anuläre Haut-*Boeck* ist ähnlich wie der kleinknotig-disseminierte günstig mit Cortison und seinen Abkömmlingen zu beeinflussen. Dosis und Rezidivneigung entsprechen etwa der kleinknotig-disseminierten Form.

e) Patienten mit einem Erythema nodosum bei einem bilateralen Hiluslymphknotensyndrom bedürfen nicht einer Kortikosteroidbehandlung. Es empfiehlt sich, in diesen Fällen abzuwarten. In der Regel neigen diese Krankheitsherde zu Spontanremissionen.

Zur **Tuberkulostatikabehandlung** des M. B. ist zu sagen, daß auch wir bei allen unseren Patienten prophylaktisch INH gegeben haben. Wir dosierten wie üblich und gaben etwa 5 bis 8 mg pro Kilogramm Körpergewicht über Wochen hinweg, und vor allen Dingen verabreichten wir INH auch vor und nach der Kortikosteroidbehandlung und teilweise auch zwischen den Rezidiven. Bei einem Patienten wurde zusätzlich Streptomycin gegeben. — In keinem der Fälle sahen wir eine Besserung des Haut- oder Lungenbefundes durch INH allein. Auch die Rezidive konnten durch die tuberkulostatische Therapie nicht verhindert werden.

Lunge: Eine erfolgversprechende Therapie mit Kortikosteroiden ist vor allem im Stadium II zu erwarten. Auch im Stadium III, besonders im Stadium IIIa, ist in bestimmten, mit infiltrativen Veränderungen einhergehenden Fällen ein Versuch mit einer Prednisolonbehandlung empfehlenswert. Dabei läßt sich oft nur auf Grund einer längeren Verlaufsbeobachtung vor der Behandlung abschätzen, inwieweit die im Röntgenbild nachweisbaren, zusammenfließenden Verschattungen bereits durch bindegewebige Ballungen oder noch durch eingestreute Infiltrationen bedingt sind. — Erstaunlich ist auch im Stadium III die ausgesprochene subjektive Erleichterung, welche die Patienten bezüglich ihrer Atemnot und des Hustenreizes unter der Therapie empfinden, selbst wenn der Röntgenbefund keinerlei Änderung zeigt. Trotzdem sollte man im Stadium III mit der Anwendung der Kortikosteroide zurückhaltend sein.

Eine Indikation zur Kortikosteroidbehandlung halten wir dagegen beim Stadium I, ebenso wie *Wurm, Reindell* und *Heilmeyer*, im allgemeinen nicht für gegeben. Man wird zwar auch

im Stadium I, besonders, wenn es sich um frischere Fälle handelt, in einem gewissen Prozentsatz eine Verkleinerung der Hiluslymphknotentumoren durch die Behandlung mit Nebennierenrindenhormonen erreichen; wir selbst sahen bei 2 von 6 Fällen eine deutliche Besserung. Da jedoch diese Fälle von vornherein eine so gute Prognose und eine Neigung zur spontanen Rückbildung haben, erscheint uns eine so eingreifende und auch teure Behandlung nicht gerechtfertigt. Vielmehr können diese Patienten im allgemeinen weiter berufstätig sein sie müssen jedoch regelmäßig überwacht werden.

Zusammenfassend haben wir auf Grund unserer Beobachtungen den Eindruck, daß eine Kortikosteroidbehandlung in einem Teil der Fälle, besonders bei frisch aufgetretenen kleinknotigen Haut- und Lungenherden, die Epitheloidzellgranulomatose weitgehend — vielleicht auch einmal vollständig — zur Rückbildung bringen kann. Wir sind aber nicht der Meinung, daß durch das Cortison und seine Abkömmlinge die Fibrosierung gefördert wird; allerdings kann sie nicht immer aufgehalten und auf keinen Fall rückgängig gemacht werden. Einige Beobachtungen über längere Zeit (Fall 1 und 3) sprechen aber dafür, daß das Ausmaß der Fibrosierung nach Cortisonbehandlung eher geringer ist, als bei spontaner Rückbildung, wahrscheinlich, weil das Granulom durch die Therapie wesentlich verkleinert wurde, so daß auch Hyalinisierung und Fibrosierung nur ein kleineres Areal einnehmen. Im Gegensatz zu *Sommer* konnten wir auch keine auffälligen Verschlechterungen des Lungenbefundes über den Ausgangszustand hinaus unter oder nach der Kortikosteroidbehandlung feststellen.

Die Entscheidung für oder gegen eine Cortisonbehandlung sollte nach unserer Ansicht nie auf Grund der Haut- oder der Lungenläsion allein gefällt werden. Da es sich beim M. B. um eine Allgemeinkrankheit handelt, sollte vielmehr jeder Patient genau durchuntersucht werden; in vielen Fällen ist auch eine längere Verlaufsbeobachtung vor der Behandlung unbedingt notwendig, um festzustellen, ob die Krankheit eine Progredienz zeigt. Bleibt der M. B. stationär oder zeigt er gar eine spontane Rückbildung, wird man im allgemeinen mit einer Kortikosteroidbehandlung zuwarten können. — Ob die neuen Methyl- und Fluorprednisolone wirklich mehr leisten als Prednison und Prednisolon, erscheint fraglich. Fest steht, daß auch diese Präparate keineswegs frei von Nebenerscheinungen sind. — Die Behandlung mit Kortikosteroiden sollte mindestens zu Beginn unter stationärer Beobachtung erfolgen.

Schrifttum: Bittorf, A.: Dtsch. med. Wschr. (1931), S. 1254. — Boeck, C.: Norsk Mag. Laegevidensk., 60 (1899), S. 1321. — Bohnstedt, R. M. u. Baumann, R.: Z. Haut- u. Geschl.-Kr., 11 (1951), S. 363. — Carstensen, B. u. Norvit-Østersund, L.: Beitr. Klin. Tuberk., 108 (1953), S. 150. — Chatterjee u. Cosh: J. Indian. med. Ass., 29 (1957), S. 61; ref. i. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 100 (1958), S. 109. — Dressler, M.: Schweiz. med. Wschr. (1939), S. 269; Ergebn. inn. Med., 62 (1942), S. 282; Schweiz. J. Tuberk., 14 (1957), S. 158. — Drube, H. Ch.: Ärztl. Wschr. (1957), S. 1032. — Dupon: Zitiert von de Graciansky u. Boulle. — Funk, C. F.: In Gottron-Schönfeld: Dermatologie und Venerologie II/2, Thieme-Verlag, Stuttgart (1958). — Fust: Zitiert von de Graciansky u. Boulle. — Gilliar, E.: Med. Klin. (1957), S. 219. — Gottron, H. A.: In Deist-Krauss: Die Tuberkulose, Enke-Verlag, Stuttgart (1959). — Gougerot: Zit. von de Graciansky u. Boulle. — de Graciansky, P. u. Boulle, S.: Atlas der Dermatologie, G. Fischer Verlag, Stuttgart. — Hardy, H. L.: Amer. Rev. Tuberc., 74 (1956), S. 885; ref. i. Kongr. Zbl. Inn. Med., 186 (1958), S. 353. — Heilmeyer, L., Wurm, K. u. Reindell, H.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 46; Münch. med. Wschr. (1956), S. 145. — James, D. G.: Brit. Med. J. (1956), S. 900. — Janker, R.: Beitr. Klin. Tuberk., 117 (1957), S. 81. — Joulia, P., Le Coulant, A., Petges, L., Texier et Fruchard, J.: Soc. franç. Dermat., 63 (1956), S. 495; ref. i. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 98 (1957), S. 270. — Jullien, J. L.: France méd., 20 (1957), S. 17. — Kalkoff, K. W.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 3; Beitr. Klin. Tuberk., 121 (1959), S. 246; Tuberk.-Arzt, 10 (1956), S. 556. — Klurfeld: Zit. von de Granciansky u. Boulle. — Kühn, R. A.: Ärztl. Wschr. (1956), S. 389. — Laugier, P. u. Ledouse, A.: Bull. Soc. franç. Dermat., 65 (1958), S. 201. — Leicher, F.: Fortschr. Röntgenstr., 84 (1956), S. 571. — Löffler, W. u. Behrens jr., W.: Handb. Inn. Med. 4. Aufl. IV/3, Springer-Verlag, Berlin (1956). — Löfgren, S.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 75; Brit. J. Tuberc., 51 (1957), S. 8; ref. i. Zbl. inn. Med., 184 (1958), S. 264. — Longcope, W. T. a. Freiman, D. G.: A study of sarcoidosis Medicine, 31 (1952), S. 1. — Mather, G.: Brit. med. J., 5013 (1957), S. 248. — Nessling, A.: Ref. i. Zbl. Haut- u. Geschl.-Kr., 99 (1958), S. 147. — Nitter, L.: Acta radiol. suppl., 105 (1953). — Pautrier, L. M.: Une nouvelle grande réticulo-endotheliose-Maladie de Besnier-Boeck-Schaumann. Masson, Paris (1940). — Popper, L. u. Wuketich, St.: Arch. Gewerbepath., Gewerbehyg., 14 (1956), S. 235. — Salomon, A., Appel, B., Collins, S. F., Herschfus, J. A. a. Segal, M. S.: Dis. Chest, 29 (1956), S. 277. — Scheu, H.: Beitr. Klin. Tuberk., 116 (1956), S. 158. — Schoch u. Thiers: Zit. von de Graciansky u. Boulle. — Sommer, E.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 91; Schweiz. med. Wschr. (1955), S. 215. — van der Straeten, M.: Belg. T. Geneesk., 13 (1957), S. 235. — Tonutti, E. u. Fetzer, S.: Münch. med. Wschr. (1952), S. 2101. — Uehlinger, E.: Beitr. Klin. Tuberk., 114 (1955), S. 17. — Wieser, C. u. Siegenthaler, W.: Fortschr. Röntgenstr., 86 (1957), S. 723. — Wurm, K. u. Reindell, H.: Klin. Wschr. (1954), S. 1029. — Wurm, K., Reindell, H. u. Heilmeyer, L.: Verhandl. dtsch. Ges. Inn. Med., 62 (1956), S. 301; Der Lungenboeck im Röntgenbild, Thieme-Verlag, Stuttgart (1958).

Anschr. d. Verff.: Dr. med. E. Nägele, Rö.-Abt. der Med. Univ.-Poliklinik, Dr. med. W. Meyhöfer, Univ.-Hautklinik, Gießen/Lahn.

DK 616.24 - 002.582 + 616.5 - 002.582 - 085.361.45

Aus der Med. Univ.-Klinik Homburg/Saar (Direktor: Prof. Dr. med. *Friedrich Doenecke*)

Zur Diagnostik und Therapie der Leberzirrhose*)

von Dieter MÜTING

Zusammenfassung: In den letzten Jahrzehnten ist es in Deutschland zu einer ständigen Zunahme der Erkrankungen an Leberzirrhose gekommen, wofür bei Männern verschleppte Hepatitiden und vermehrter Alkoholabusus und bei Frauen cholangitische Prozesse als wesentliche Ursachen neben chronischen Infekten und Intoxikationen anzusehen sind. Bei der Anamnese muß deswegen auf diese Ätiologien näher eingegangen werden, wobei häufig Kombinationen verschiedener Noxen vorliegen. Die Frühdiagnose einer Zirrhose ist im allgemeinen schwierig und eine laparoskopische Klärung von Verdachtsfällen ist deswegen unbedingt erforderlich. Von Leberfunktionsprüfungen bewähren sich besonders die Serumelektrophorese mit gleichzeitiger Bestimmung des Gesamtserumeiweißgehaltes und Umrechnung der einzelnen Fraktionen in g%, die Prüfung der Oxydationsfähigkeit der Leber durch Belastung mit 2 g Methionin per os und Messung der Methioninausscheidung vor, während und nach Belastung, die Galaktoseprobe, das Serumcholesterin, der Bromthaleintest, möglichst in Form des Zweifarbstofftestes, die Hippursäureprobe und die Bestimmung der Glukuronsäureausscheidung als Maßstab der Entgiftungsfunktion der Leber.

Therapeutisch bilden Bettruhe und eiweiß- und kohlenhydratreiche, aber fettarme Diät die sog. Basisdiät, die durch reichliche Vitaminzufuhr, lipotrope Substanzen bei Vorliegen oder Verdacht auf eine Fettleber, Leberhydrolysate bzw. -extrakte und, falls kein Aszites besteht, durch Infusionen mit Glukose oder Lävulose ergänzt wird. Gewarnt wird vor unkontrollierter Gabe von Diuretika und zu häufigen Aszitespunktionen, da es dadurch zu schweren Kaliumverlusten und zur Entstehung eines Coma hepaticum kommen kann. Dieses wird nach eigenen Analysen nicht so sehr durch eine Retention von Ammoniak, sondern von Indol- und Phenolderivaten im Blut und Liquor cerebrospinalis ausgelöst. Die Therapie der einzelnen Formen des Coma hepaticum wird anschließend eingehend besprochen.

*) Nach einem Referat, gehalten auf dem IV. Saarl.-Pfälz. Internistenkongreß, Bad Dürkheim, 26. 3. 1960.

Summary: The last few decades in Germany have seen a constant increase of liver cirrhosis diseases. In addition to chronic infections and intoxications, the prime causes are neglected hepatitis and increased abuse of alcohol for men and cholangitic processes for women. This etiology must therefore be gone into further in case histories. Frequently, combinations of different causes are present. Early diagnosis of cirrhosis is usually difficult, and a laparoscopic clarification of suspected cases is therefore absolutely necessary. Of the various liver function tests, the following have proved to be particularly valuable: Serum electrophoresis with simultaneous determination of the total serum, protein content and conversion of the individual fractions in g%; testing the oxidation capacity of the liver by injecting 2 g of methionin per os and measuring the methionin excretion before, during, and after injection; galactose test; serum cholesterin; bromthalein test, if possible, in the form of two-color-test; hippuric acid test; and the determination of glycuronic acid secretion as a gauge for the detoxication function of the liver.

Therapeutically, the basic diet consists in bed rest and a low-fat protein-containing diet, rich in carbohydrates which is supplemented by a considerable vitamine supply, lipotropic substances if there is the existence of or the suspicion of hypertrophy of the liver, liver hydrolysates or hydro-extracts, and infusions with glucose or laevulose, provided there is no ascites. A warning is voiced against uncontrolled administration of diuretica and too frequent ascites punctures since this might cause severe potassium losses and the formation of coma hepaticum. According to personal analysis, this coma is triggered not so much by a retention of ammonia but of indol derivates and phenolderivates in the blood and liquor cerebrospinalis. Subsequently, the therapy of the various forms of coma hepaticum is discussed in detail.

Résumé: Au cours des dernières décades on a enregistré en Allemagne un accroissement continu des cirrhoses du foie dont les causes essentielles, en dehors des infections chroniques et des intoxications, doivent être vues, chez les hommes, dans des hépatites mal soignées et un abus accru de l'alcool et, chez les femmes, dans des processus cholangitiques. Pour cette raison, il importera, dans l'anamnèse, de se pencher davantage sur ces étiologies, étant donné que l'on se trouve souvent en présence d'associations de différentes causes de maladie. Le diagnostic précoce d'une cirrhose est, en général, difficile et une élucidation laparoscopique de cas suspects s'imposera par conséquent. En ce qui concerne les explorations fonctionnelles du foie, ont fourni des résultats particulièrement bons: l'electrophorèse sérique avec dosage simultané du taux de l'albumine sérique total et conversion de chacune des fractions en gr.%, la vérification de la capacité oxydatrice du foie par épreuve fonctionnelle avec 2 gr. de méthionine par voie buccale et mesure de l'élimination de méthionine avant, pendant et après l'épreuve fonctionnelle, l'épreuve de galactose, la cholestérine sérique, le test de bromothaléine, autant que possible sous forme du test à deux colorants, l'épreuve d'acide hippurique et le dosage de l'élimination de l'acide glucuronique en tant que mesure de la fonction désintoxicante du foie.

Au point de vue thérapeutique, le repos au lit et un régime riche en albumine et en glucides, mais pauvre en graisse, constituent le régime dit de base, à compléter par un apport très abondant en vitamines, des substances lipotropes si l'on est ou craint d'être en présence d'un foie en état de dégénérescence graisseuse, des hydrolysats ou des extraits de foie et, au cas d'une absence d'ascite, par des perfusions de glucose ou de lévulose. L'auteur met en garde contre une administration non contrôlée de diurétiques et de ponctions d'ascite trop fréquentes, étant donné que des pertes de potassium graves et un coma hépatique peuvent s'en suivre. Ce dernier phénomène — ainsi qu'il résulte des analyses personnelles de l'auteur — n'est pas déclenché tellement par une rétention d'ammoniaque, mais de dérivés d'indol et de phénol dans le liquide cépha-10-rachidien. En annexe, une étude très poussée de la thérapeutique de chacune des formes du coma hépatique.

Ätiologie: In den letzten 10—15 Jahren ist nicht nur in Deutschland und anderen Teilen Europas, sondern auch in den Vereinigten Staaten eine ständige Zunahme der Erkrankungen an Leberzirrhose zu verzeichnen. Vor allem für die Häufung in Mitteleuropa sind nach *Kalk* drei verschiedene Gruppen von Ursachen auslösend:

Zuerst traten seit 1938, besonders aber in den Jahren 1941—1944, in ganz Europa ausgedehnte Hepatitis-Epidemien auf. Schließlich waren auf beiden Seiten der Front über 1½ Millionen an Hepatitis erkrankt. — Als Folge klinisch zuerst häufig nicht schwerer, aber verschleppter Fälle, konnte dann in der Folgezeit vermehrt bei diesen Menschen das Auftreten einer Leberzirrhose beobachtet werden. — Als weitere Ursache ist nach *Kalk* Eiweißmangel und Fehlernährung anzusehen, die besonders in der ersten Nachkriegszeit eine Rolle spielten. (Sehr häufig handelte es sich aber um ein Zusammentreffen von Hepatitis, Dystrophie und chronischen Infekten, während die Eiweißmangelernährung als ausschließliche Ursache für eine Leberzirrhose in Mitteleuropa wohl nur selten in Frage kommt). Die 3. Gruppe enthält eine Reihe von Faktoren, die ebenfalls zu einer chron. Leberschädigung in Richtung einer Leberzirrhose führen können: Industrielle Gifte, chemische Zusätze zu Lebensmitteln und chronischer Mißbrauch von Medikamenten sind hier zu nennen. Außerdem wird noch bei uns der Alkoholkonsum unterschätzt, der häufig ein zusätzliches schädliches Agens ist. So zeigte *Caroli* kürzlich sehr eindrucksvoll auf dem Dtsch. Stoffwechselkongreß in Kassel, daß während der Alkoholkontingentierung in Paris die Zahl der Neuerkrankungen an Zirrhose schlagartig abnahm und anschließend weit über den Vorkriegsgipfel stieg.

Sicher haben die einzelnen Faktoren bei der Ausbildung einer Leberzirrhose in den verschiedenen Provinzen und Ländern auch einen verschieden großen Anteil: So beträgt der Prozentsatz der Alkoholzirrhosen in den USA 50%, in Wien 17% und in dem Patientengut *Kalks* in Kassel bei Männern 10,3%. Insgesamt ist bei uns in Deutschland aber die posthepatitische Zirrhose etwa 3—4mal häufiger als die Alkoholzirrhose.

Eine graphisch wiedergegebene Übersicht der Ergebnisse von

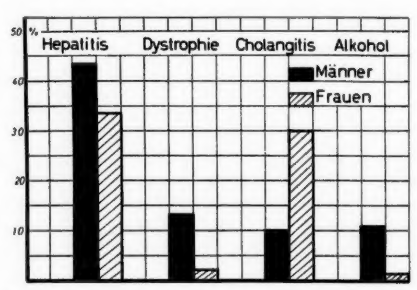


Abb. 1: Häufigste Ursachen der Leberzirrhose nach *Kalk* (412 Männer und 130 Frauen)

Kalk soll einen Eindruck von der Verteilung der Leberzirrhose in einem großen Krankengut vermitteln, wobei selbstverständlich Verallgemeinerungen für andere deutsche Landschaften nicht ohne weiteres möglich sind (Abb. 1). Von 542 laparoskopisch und histologisch gesicherten Zirrhosen und Narbenlebern, dabei 46 reine Narbenlebern, bildete bei den 412 Männern wie auch bei den 130 Frauen die Hepatitis die häufigste Ursache. Dazu kommt bei den Männern noch die Dystrophie und dann in wesentlich geringerem Umfange der Alkohol und die Cholangitis. Bei den Frauen dagegen folgt dicht hinter der Hepatitis die Cholangitis mit 30%. Dagegen spielt der Alkohol mit 1,5% gegenüber den 10,3% der Männer praktisch keine Rolle. — Ich habe allerdings den Eindruck, daß sich inzwischen das Verhältnis vielerorts sehr zugunsten des Alkohols verschoben hat, während fragliche Folgen einer Dystrophie immer mehr in den Hintergrund treten.

Anamnese: Wichtigste anamnestische Fragen bei Verdacht auf das Vorliegen einer Leberzirrhose gehen also nach einer Hepatitis, chron. Gallenaffektionen und der Menge des Alkoholkonsums. (Dabei muß man sich natürlich darüber klar sein, daß heute auch immer mehr mit anikterisch verlaufenden Hepatitiden gerechnet werden muß: die Frage also wenig-

stens zu lauten hat, ob nicht in der Umgebung des Pat. Hepatitiserkrankungen beobachtet wurden.) Für die Entstehung einer biliären Zirrhose kommen natürlich nicht nur primäre Cholangitiden, sondern auch Gallensteine, besonders Choledochussteine mit sekundären entzündlichen Schüben, in Frage. Auch bei der chronischen Stauungsgallenblase muß schließlich mit Leberschäden gerechnet werden. Besonders begünstigt eine gleichzeitige Achylie des Magensaftes die Keimbesiedlung in der Gallenblase. Neben den biliären Zirrhosen haben wir in den letzten Jahren auch immer mehr Aufmerksamkeit auf die cholostatischen Zirrhosen gerichtet: Diese können extrahepatisch durch Verschluß infolge Stein, Tumor, Narben oder selten auch Gallengangsatresie auftreten, intrahepatisch durch Medikamente wie Megaphen, Largactil, Atosil und Chlorpromazin bedingt sein. Klinisch imponieren diese Fälle als Verschlußikterus. (Die Diagnose wird am besten laparoskopisch durch die grüne, glatte Leber gestellt und durch histologische Schnitte des Leberpunktates unterbaut.) — Für die Auslösung einer Alkoholzirrhose sind sicher nicht allein Menge und Dauer der Alkoholzufuhr entscheidend. Zweifellos gibt es, wie *Boller* mit Recht betont, schwerste chron. Alkoholiker, die klinisch und histologisch nicht den geringsten Anhalt für eine Leberschädigung bieten. Da die Alkoholzirrhose im allgemeinen innerhalb von 5 bis 15 Jahren auf dem Boden einer Fettleber entsteht, können hier gleichzeitig die verschiedensten Symptome einer Fehl- und Mangelernährung bei gleichzeitiger Resorptionsstörung entstehen und durch andere Faktoren, wie z. B. chron. Infekte, noch verstärkt werden. (Zusätzlich wirken natürlich auch langdauernde Medikationen und häufige Narkosen neben Gallengangserkrankungen verschlimmernd.)

Klinisch machen sich meist zuerst die Resorptionsstörungen in Form von Appetitlosigkeit, Druck- und Völlegefühl im Oberbauch, Übelkeit, schließlich auch Brechreiz und Fettüberempfindlichkeit bemerkbar. (Bei den posthepatitischen Zirrhosen kann man in der Anamnese häufig eine Alkoholüberempfindlichkeit feststellen.) Durch die mangelhafte Entgiftungstätigkeit der Leber kommt es dann auch zur Anhäufung von Stoffwechselschlacken, meist aus dem Bereich des Eiweißstoffwechsels, die klinisch nicht nur zu Müdigkeit und Leistungsschwäche, sondern nicht selten auch zu Depressionen führen *(Hartmann)*. Diese Substanzen werden dann schließlich auch für die Entstehung eines Coma hepaticum verantwortlich gemacht. — Auf Störungen im Hormonhaushalt deuten verminderte Schambehaarung und sexuelle Schwäche bei Männern und Regelstörungen bei Frauen hin. Durch die verminderte Prothrombinsynthese in der Leber kommt es oft schon früh zu Nasenbluten und Hautblutungen. (Selbstverständlich wird man auch nach Verfärbungen von Harn und Stuhl, besonders nach Teerstühlen als Folge blutender Ösophagusvarizen fragen.)

Befund: Bei der klinischen Inspektion und Untersuchung achten wir zuerst auf Hautfarbe und -beschaffenheit (Geldscheinhaut) und Sternchennävi, im englischen Schrifttum Spider genannt, sowie auf das nicht seltene Palmarerythem. Diese Veränderungen werden heute als Folge einer Gefäßerweiterung durch das in der geschädigten Leber durch Sauerstoffmangel aktivierte Ferritin angesehen *(Mazur* und *Shone)*. — Die Zunge ist nach *Kalk* meist himbeerartig atrophisch, die Lippen lackartig gefärbt. Wichtig ist das Auftreten von Varizen auf der vorderen Bauchwand, oft als erster Hinweis auf einen Aszites, während das klassische Caput medusae sehr selten geworden zu sein scheint; am ehesten soll es nach Erfahrungen von *Kalk* noch bei Alkoholikern auftreten. Leberperkussion und Palpation lassen dann meist auch bei noch fehlender Insuffizienz eine Lebervergrößerung nachweisen. Häufig ist auch die Milz palpabel. — Röntgenologisch fahndet man natürlich nach Ösophagusvarizen, nicht selten bestehen auch Blutungen aus den Hämorrhoiden.

Während also von dem praktischen Arzt nur durch gezielte Anamnese und sorgfältige Inspektion und Untersuchung häufig die Diagnose einer Leberzirrhose schon gestellt werden kann, werden wir doch im allgemeinen nicht auf zusätzliche klinisch-chemische Analysen zur Prüfung der Leberfunktion verzichten.

Leberfunktionsprüfungen: Die meisten sogenannten Leberfunktionsprüfungen befassen sich mit dem Eiweißstoffwechsel und sind häufig nichts anderes als Eiweißlabilitätsproben. Ihre Zahl geht in die Hunderte. *Takata, Gros,* Cadmiumsulfatprobe, Thymoltrübungstest, Cephalinflockungstest und wie sie alle heißen, zeigen ja in Wirklichkeit nur die Zunahme einzelner Globulinfraktionen an und erlauben meist nur eine qualitative Aussage. Deswegen ist am sichersten und auch relativ einfach die quantitative Bestimmung des Serumeiweißgehaltes mit Hilfe der quantitativen Biuretreaktion und seiner Fraktionen durch die Papierelektrophorese. Dabei muß man sich natürlich die Mühe machen, die Werte auch in g% umzurechnen und nicht nur von % sprechen. 50% Albumin bei 8,5 g% Serumeiweiß — z. B. bei einer biliären noch kompensierten Zirrhose — oder 4,2 g% bei einer dekompensierten Zirrhose sind natürlich ein erheblicher Unterschied. — Von Eiweißlabilitätsproben bevorzugen wir den *Takata* in der quantitativen Modifikation von *Mancke,* der weitgehend der Höhe des γ-Globulingehaltes parallel geht (Abb. 2). Eine schnelle

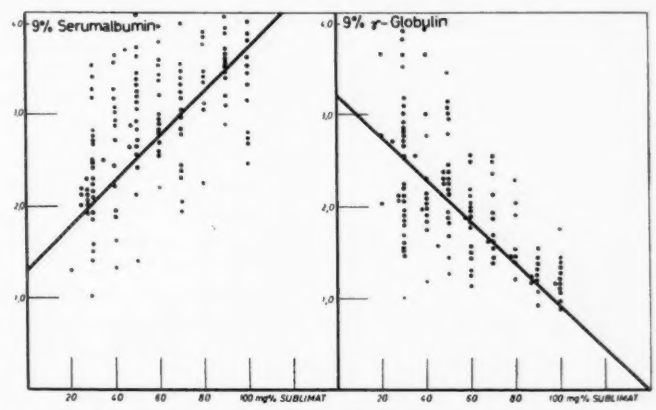


Abb. 2: Beziehungen zwischen dem Gehalt an Serumalbumin und γ-Globulin und dem Ausfall der *Takata*-Reaktion bei Leberkrankheiten (132 Patienten).

Orientierung erlaubt auch der Cadmiumsulfattest, ist uns aber zu empfindlich und unspezifisch. Wichtig ist aber außerdem eine Bestimmung des Prothrombinspiegels, da die Prothrombinproduktion wie auch die Albuminsynthese eine leberspezifische Aufgabe sind, während die Globuline wahrscheinlich im gesamten RES gebildet werden können *(Wuhrmann* und *Wunderly)*. So lassen sich auch zwischen Abnahme des Gehaltes an Albumin und Prothrombin und Zunahme des γ-Globulins einerseits und Schwere des klinischen Krankheitsbildes bei Zirrhose andererseits deutliche Beziehungen finden (Abb. 3). — Besonders empfindlich ist die Bestimmung der kleinsten Eiweißbausteine, der Aminosäuren, deren oxydative Desaminierung die geschädigte Leber nicht mehr bewältigen kann. Es kommt so bei Leberzirrhose zu einer Hyperaminoazidämie und als Folge zu einer Hyperaminoazidurie. Dabei werden besonders viel schwefelhaltige Aminosäuren unverbrannt im Harn ausgeschieden. Aus dieser Beobachtung heraus entwickelte ich 1947 die orale Belastung mit 2 g Methionin zur Prüfung der oxydativen Leistung der Leberzelle (Abb. 4). Während die intakte Leber die schwefelhaltige Aminosäure Methionin zu 80—90% zu Sulfat oxydiert, gelingt das der geschädigten Leber nur noch teilweise. Dabei handelt es sich anscheinend um einen leberspezifischen Vorgang wie *Green, Nocito* und *Ratner* nachwiesen. Man kann am einfachsten kolorimetrisch oder titrimetrisch den α-Aminostickstoff des 24-Std.-Urins vor, während und nach Gabe von 2 g Methionin bestimmen oder besser noch papierchromatographisch

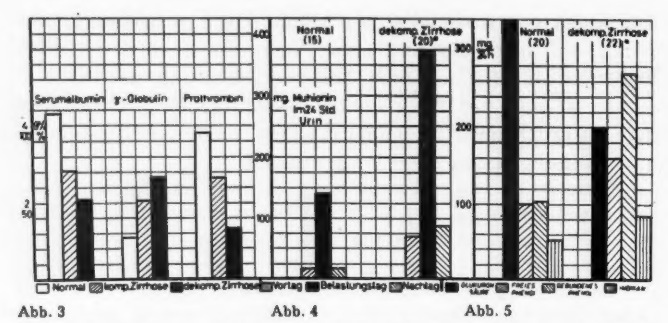


Abb. 3 Abb. 4 Abb. 5

Abb. 3: Serumalbumin-, γ-Globulin- und Prothrombingehalt bei komp. und dekomp. Leberzirrhose (Mittelwerte von je 30 Personen)

Abb. 4: Methioninbelastung (2 g per os) bei dekompensierter Leberzirrhose

Abb. 5: Ausscheidung von Glukuronsäure, Phenolkörpern und Indikan im 24-Std.-Urin bei dekompensierter Leberzirrhose

oder chemisch den Gehalt an unverbranntem Methionin (*Müting, Schreier*) oder an verbranntem Sulfat (*Bürger* und *Nöcker*) feststellen. Bei gründlicher klinischer und chemischer Durchuntersuchung von über 200 Leberkranken ergab besonders bei Verlaufsuntersuchungen die **Methioninbelastung** meist den frühesten Anhalt für einen Leberparenchymschaden.

Bei der Prüfung des Kohlenhydratstoffwechsels bevorzugt man vor allem die Galaktoseprobe in der Modifikation von *Bauer*. Werden von 40 g per os mehr als 3 g im Harn ausgeschieden, kann eine Leberschädigung angenommen werden. (Entsprechende Belastungen mit Laevulose oder Glukose haben sich nicht so bewährt. Es ist übrigens interessant, daß sich mittels Papierchromatographie bei Leberzirrhose nach Glukoseinfusion fast immer auch Glukose im Harn nachweisen läßt, was mit den etwa 50fach unempfindlicheren Reduktionsproben nicht gelingt.) *Linke* schlug kürzlich eine Glukagonbelastung mit anschließender Bestimmung des Blutzuckers als Maßstab für die Glykogenreserven der Leber vor.

Ein Stiefkind der Leberdiagnostik ist meist der Fettstoffwechsel. Analysen von Cholesterin, evtl. noch der Cholesterinester, sind hier die einzige Möglichkeit des Klinikers, dem kein Spezziallabor zur Verfügung steht. Im allgemeinen sind die Cholesterinwerte — mit Ausnahme der seltenen xanthomatösen Form — bei Zirrhose erheblich erniedrigt.

Einer der wichtigsten Leberfunktionen, nämlich der Entgiftung körpereigener und körperfremder Substanzen, wird ebenfalls viel zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Dafür sind im wesentlichen methodische Schwierigkeiten ausschlaggebend. Bekanntlich sind die Hauptwege der Entgiftung die Kopplung der betreffenden Substanzen an Glukuronsäure oder an Schwefelsäure sowie in geringem Umfange an Glykokoll (Hipursäuresynthese), Methylierung, Azetylierung (besonders bei Sulfonamiden) und Oxydation. Wir haben nun die Möglichkeit, entweder die entgiftend wirkenden Substanzen wie Glukuronsäure oder Schwefelsäure oder toxisch wirkende Produkte aus dem Eiweißstoffwechsel wie Phenole und Indolderivate zu bestimmen. Dabei ist technisch noch am einfachsten der Nachweis der Glukuronsäure mit der quantitativen Naphthoresorcinmethode (Methode nach *Heyns* und *Kelch*). Da u. a. auch ein Teil des Bilirubins, das wir bis jetzt als indirektes Bilirubin bezeichneten, an Glukuronsäure gebunden ist, kann eine Erhöhung der Glukuronsäure natürlich allein schon durch einen erhöhten Bilirubingehalt des Harns bedingt sein. Das gilt besonders für die Hepatitis. Im Verlaufe einer posthepatitischen Leberzirrhose kommt es dann nicht nur zu einer Normalisierung, sondern schließlich auch zu einer Erniedrigung des Glukuronsäuregehaltes des 24-Std.-Urins, da die Glukuronsäuresynthese in der geschädigten Leber vermindert ist. — Andererseits nimmt die Zahl der vermutlich toxisch wirkenden Produkte aus dem Eiweißstoffwechsel zu (Abb. 5).

Neben der Entgiftung ist auch die Ausscheidungsfunktion der Leber wichtig, die wir mit dem Bromthaleintest, am besten in Form des Zweifarbstofftestes messen. (Dieser gestattet gleichzeitig auch eine Bestimmung der Plasmamenge und damit der zirkulierenden Menge an Plasmaeiweiß, was heute noch viel zu wenig berücksichtigt wird. Gerade zur Kontrolle von Restleberschäden ist der Bromthaleintest besonders wertvoll.)

Natürlich gehört auch die Bestimmung der Gallenfarbstoffe im Urin und des Bilirubingehaltes des Serums zu den erforderlichen Leberfunktionsprüfungen bei Verdacht auf eine Zirrhose. Differentialdiagnostisch kann hier die juvenile **Hyperbilirubinämie** (*Meulengracht*) Schwierigkeiten machen, auch erworbene Hyperbilirubinämien auf hämolytischer Basis kommen noch in Frage.

Für die Abgrenzung eines hepatozellulären von einem Verschlußikterus spielt bekanntlich noch die Höhe der Serumphosphatase und des Kupfer- und Eisenspiegels im Serum eine Rolle. Bei zirrhotischen Prozessen ist dagegen im allgemeinen der Gehalt an Serumeisen und Kupfer normal, die Serumphosphatase nur bei biliären Zirrhosen wesentlich erhöht. Erst bei der Dekompensation sinkt auch der Kaliumgehalt des Serums, während die gleichzeitige Natriumretention die Aszitesbildung begünstigt.

Störungen im **Wasserhaushalt** lassen sich aber bereits zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt durch den *Kaufmann*schen Wasserbelastungsversuch oder, besser noch, mit dem 6-Std.-Wasserversuch nach *Wollheim* erkennen. Dagegen ist eine Prüfung der klinisch sehr wichtigen Durchblutungsgröße der Leber für Routinezwecke vorläufig noch zu kompliziert. — Fermentreaktionen, die vor allem für die Diagnostik der Hepatitis wichtig sind, spielen bei der Leberzirrhose eine wesentlich geringere Rolle.

Wichtigstes diagnostisches Hilfsmittel ist aber nach Abschluß der Laboruntersuchungen die **Laparoskopie**, die nach Möglichkeit mit einer gezielten Leberpunktion und anschließender histologischer Untersuchung des Leberzylinders verbunden wird. Sog. „Blindpunktionen" werden heute im allgemeinen nur dann durchgeführt, wenn es sich um Kontrolluntersuchungen von früher bereits laparoskopisch festgestellten Befunden handelt.

Therapie: Wichtigste Grundlagen einer jeden Therapie von Leberparenchymschäden sind auch bei Leberzirrhose Bettruhe und Diät. Trotzdem herrschen schon über die Dauer der Bettruhe erhebliche Meinungsverschiedenheiten. Fußend auf den Erfahrungen des Koreakrieges, daß Hepatitiskranke sich ohne Bettruhe genauso schnell erholten wie mit dieser, halten manche amerikanische Autoren auch ein längeres Verweilen der Zirrhosepatienten im Bett für völlig unnötig. — *Kalk* dagegen und mit ihm die Mehrzahl der deutschen Ärzte verlangen eine strikte Bettruhe von mindestens 8 bis 12 Wochen, ja gegebenenfalls bis zu 6 und mehr Monaten, als unbedingt erforderlich. Das gilt besonders für frische posthepatitische und cholangitische Zirrhosen, während bei Alkoholzirrhosen dadurch meist kein entsprechender Erfolg mehr erwartet werden kann. (In dieser Zeit soll man nach dem Vorschlage von *Gutzeit* nicht nur eine intensive physikalische Therapie zur besseren Durchblutung der Leber mit feuchtheißen Aufschlägen treiben, sondern auch daneben eine Sanierung etwaiger Herdinfekte durchführen.) Selbstverständlich wird man Barbiturate und andere lebertoxisch wirkende Medikamente sorgfältig vermeiden! Wir erlebten mehrfach, daß durch sie ein Leberkoma hervorgerufen wurde. — Gleichzeitig versucht man durch wöchentlich 2- bis 3malige Anwendung von Duodenalsonden, kombiniert als Ablaufsonde, mit duodenaler Spülung mit 50—100 ccm 5—10%igem Magnesiumsulfat einen kräftigen Gallenfluß zu erreichen.

Ebenfalls erhebliche Diskussionen hat es in dem letzten Jahrzehnt über die zweckmäßigste Ernährung des Zirrhosekranken gegeben: Während man vor dem Kriege von den Anschauungen von *Eppinger* ausging, daß zuviel Eiweiß bei Leberschäden toxisch wirke und deswegen die Leberkran-

ken eiweiß- und kalorienarm ernährte, brachte 1941 die Schule von *Patek* einen Umschwung in die entgegengesetzte Richtung. *Patek* steigerte die Eiweißmenge bei Leberzirrhosen anfänglich auf 300 g pro die, wobei er gleichzeitig bis 175 g Fett und 300—500 g Kohlenhydrate verordnete. Eine Nachbeobachtung seiner überlebenden Pat. nach 10 Jahren erwies seiner Ansicht nach eine deutliche Besserung gegenüber dem früher üblichen Ernährungsregime. In Deutschland konnte sich allerdings diese Überschüttung des meist appetitlosen Patienten mit selbst bei Gesunden ungebräuchlichen Eiweißmengen nicht durchsetzen. Als Diät gibt man bei uns heute etwa 200 bis 300 g Kohlenhydrate, 40—80 g Fett und 100—120 g Eiweiß (möglichst tierischer Herkunft) sowie reichlich leicht verdauliches Gemüse und Obst *(Beckmann)*. Der Eiweißgehalt der Kost muß natürlich gedrosselt werden, wenn bereits klinisch der Eindruck einer Blutammoniakretention besteht. Häufig muß die Verwertung der Speisen durch Salzsäure und entsprechende Fermentpräparate gefördert werden. Alkohol wird selbstverständlich verboten, dagegen kann Kaffee und Tee getrunken werden, wenn von seiten der Gallenblase keine Kontraindikationen bestehen. — Natürlich erfordert eine biliäre Zirrhose oder gar eine Hämochromatose noch entsprechende spezielle diätetische Maßnahmen.

Im Gegensatz zu *Patek* verlassen wir uns aber in Deutschland nicht nur auf die Diät, sondern benutzen sie zusammen mit der Bettruhe als Basistherapie. Im Vollstadium einer Zirrhose achtet man auf geringe Flüssigkeitszufuhr, natriumarme Kost, verringerten Fettgehalt der Nahrung und häufige kleine Mahlzeiten, während im Finalstadium praktisch Wunschkost gegeben wird.

Demgegenüber ist eine wirksame medikamentöse Behandlung der Leberzirrhose ein recht schwieriges Kapitel: Neben salinischen Abführmitteln und reichlicher Vitaminzufuhr, letztere in späteren Stadien auch intravenös, werden wir zuerst versuchen, mit Leberextrakten bzw. Hydrolysaten (wie Prohepar und Ripason) einen Erfolg zu erzielen. Lipotrope — oder besser gesagt — hepatotrope Substanzen haben heute ihr Hauptanwendungsgebiet, wenn als Grundkrankheit eine Fettleber vorliegt. *Kalk* empfiehlt Cholin in Verbindung mit Lävulose. Eigene Erfahrungen mit Methionin waren besonders in der Dystrophiezeit gut, als noch ein gleichzeitiger Methioninmangel bestand. Man gibt es am besten intravenös (1—3 g), oral nicht mehr als 3 g, oder mit Cholin kombiniert als Hepsan. Eine grundsätzlich ablehnende Haltung angelsächsischer Autoren gegenüber Methionin ist insofern kein Maßstab, als diese Leberzirrhosepatienten mit erheblicher Ammoniakretention je 10 g Methionin und Cholin per os verabreichten, wodurch natürlich ein Coma hepaticum ausgelöst wurde *(E. A. Phear, B. Ruebner u. Mitarb., Singh, Barcley u. Cooke)*.

Gleichzeitig gibt man Infusionen von Lävulose oder Glukose zur Besserung der Entgiftungsfunktion der Leber. Intravenöse Verabfolgung von Glutaminsäure und seit kurzem auch Arginin und Asparaginsäure hat zwar in manchen Fällen einen Übergang in ein Coma hepaticum verhindern können, sich insgesamt aber nicht durchgesetzt. Eher erscheint hier noch eine Therapie mit Antibiotika wirkungsvoll zu sein, durch die anscheinend die Bildung von toxisch wirkenden Abbauprodukten durch die Darmflora verhindert wird. Orotsäure und α-Liponsäure (Thioctsäure) sollen den Nukleinstoffwechsel der Leber und gleichzeitig die Diurese günstig beeinflussen. Erstaunlich gut werden oft lange Quecksilber-Diuretika vertragen. — Über unsere Erfahrungen mit Sulfonamid-Diuretika hat *Leppla* berichtet. Gewarnt wurde in letzter Zeit mehrfach vor Karbanhydrasehemmern wie Diamox, durch die ein Coma hepaticum ausgelöst wurde.

Dagegen ist die Anwendung von Kationenaustauschern heute wieder weitgehend aufgegeben worden. Gebessert werden kann die Diurese auch noch durch Plasma- und besonders Albuminkonserven, wobei letztere allerdings sehr kostspielig sind. — Wichtig ist vor allem, daß mit Aszitespunktionen so lange wie möglich gezögert wird, um nicht schon frühzeitig einen Circulus vitiosus hervorzurufen. Aszites-Reinfusionen werden heute nur noch selten durchgeführt, da dabei wiederholt Zwischenfälle beobachtet wurden. — Ein Coma hepaticum kann auch entstehen, wenn es durch zu intensive Entwässerung zu einem plötzlichen Kaliummangel in Blut und Geweben kommt. Kaliumzufuhr im intravenösen Dauertropf bei gleichzeitiger Kontrolle der Serumkaliumwerte ist dann erforderlich. — **Beim Vollbild des Coma hepaticum** steht der Versuch im Vordergrund, auslösende Ursachen, wie z. B. Ösophagusvarizenblutungen, zu bekämpfen. Als weitere Ursachen kommen nach einer Zusammenstellung von *Martini* über 43 Pat. mit Leberkoma noch Aszitespunktionen und Sedativa in Frage, also Ursachen, die im wesentlichen iatrogener Natur sind. Da das Leberkoma anscheinend nicht nur durch eine Zunahme des Blutammoniakspiegels, sondern nach eigenen Untersuchungen auch durch eine Anhäufung von toxisch wirkenden Eiweißabbauprodukten, wie Indolderivaten im Liquor cerebrospinalis entsteht, ist es eine der wichtigsten ärztlichen Aufgaben, zuerst durch intensives Abführen die intestinale Autointoxikation zu drosseln. Unterstützt wird dieses Bemühen noch durch Gaben von Antibiotika, wie Chlortetracyclin.

Am wichtigsten ist das rechtzeitige Anlegen eines intravenösen Dauertropfes mit 5—10%iger Glukose oder Lävulose zusammen mit reichlich Vitaminen, Nebennierenrindenextrakten, Cholin und Methionin. Unsere eigenen Erfahrungen mit zusätzlichen Infusionen von Arginin und Glutaminsäure zur Senkung des Blutammoniakspiegels fielen beim Vollbild des Coma hepaticum unbefriedigend aus, was auch den meisten Literaturberichten entspricht. — Noch nicht abgeschlossen ist unsere Erfahrung über die Wirkung von Nebennierenrindensteroiden bei der Leberzirrhose. Hier haben sich Prednison und Prednisolon wesentlich besser als anfänglich Cortison bewährt, da sie u. a. viel stärker entzündungshemmend wirken. Trotzdem muß auch hier bei längerer Medikation mit Leberverfettungen gerechnet werden! Dabei achtet man selbstverständlich auch auf das therapiebedingte Auftreten eines Diabetes und eine Blutungsneigung etwaiger Magenulzera.

Abschließend muß also betont werden, daß es z. Z. noch keine befriedigende internistische Therapie einer bereits fortgeschrittenen Leberzirrhose gibt. Unsere ärztliche Aufgabe muß es daher sein, die Früherkennung von Leberzirrhosen zu verbessern und vor allem ihre Entstehung nach Möglichkeit zu verhindern. Dazu tragen eine Senkung des Alkoholkonsums, eine sorgfältige Nachprüfung von Hepatitisfällen und eine frühzeitige intensive Therapie von Gallenwegsentzündungen und anderen Infekten zweifellos bei.

Schrifttum: Beckmann, K.: Die Leberkrankheiten. Stuttgart (1957). — Boller, R.: Verh. dtsch. Ges. Verdau- u. Stoffwechselkr. (1959) (im Druck). — Bürger, M. u. Nöcker, J.: Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr., 13 (1953), S. 74. — Caroli, Z.: Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. (1959) (im Druck). — Eppinger, H.: Die Leberkrankheiten. Wien (1937). — Green, D. E., Nocito, V. u. Ratner, S.: in Green, D. E.: Currents in biochemical research. New York (1946). — Gutzeit, K.: Z. klin. Med., 142 (1943), S. 422. — Hartmann, F.: Verh. dtsch. Ges. Inn. Med., 63 (1957), S. 213; Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. (1959) (im Druck). — Heyns, K. u. Kelch, Z. analyt. Chem., 139 (1953), S. 339. — Kalk, H.: Zirrhose und Narbenleber. Stuttgart (1959); Gastroenterologia, 90 (1958), S. 271; Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 955. — Kühn, H.: Verh. dtsch. Ges. Verdau.- u. Stoffwechselkr. (1959) (im Druck). — Leppla, Referat IV. Saarl.-Pfälz. Internistenkongreß (1960). — Linke, A.: Klin. Wschr. (1959), S. 876. — Martini, G. A.: Gastroenterologia, 90 (1958), S. 240. — Mazur, A., Litt, Z. u. Shorr, E.: J. Biol. Chem., 187 (1950), S. 484. — Müting, D. u. Wortmann, V.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 1853. — Müting, D.: Der Aminosäurenhaushalt des Menschen. Aulendorf/Württ. (1958). — Patek, A. u. Post, H.: J. Clin. Invest., 2 (1941), S. 481. — Phear, E. A., Ruebner, B. u. Mitarb.: Clin. Sci., 15 (1956), S. 93. — Singh, I. D., Barclay, J. A. u. Cooke, W. T.: Lancet (1954), S. 1004. — Schreier, K. u. Schönsee, H.: Dtsch. med. Wschr. (1956), S. 418. — Watson, C. J.: Ann. intern. Med., 31 (1949), S. 405. — Wuhrmann, F. u. Wunderly, Ch.: Die Bluteiweißkörper des Menschen. Basel (1958).

Anschr. d. Verf.: Priv.-Doz. Dr. med. D. Müting, Oberarzt d. Med. Univ.-Klinik, Homburg/Saar.

DK 616.36 - 004 - 07 - 085

Beitrag zur konservativen Behandlung von Krampfadern

von H. STURM

Zusammenfassung: Der Verfasser berichtet über gehäuftes Auftreten von Erkrankungen des Bindegewebsapparates, besonders der Beingefäße. Es werden die bisher üblichen konservativen Methoden der Varizenbehandlung verglichen. Die Verwendung eines nach besonderem Webverfahren hergestellten Kunstfaserstrumpfes erscheint bei der Behandlung von Varizen und deren Begleiterscheinungen als eine Bereicherung der bisherigen Therapie, und der Strumpf wird als mindest dem Gummistrumpf ebenbürtig bezeichnet. Die Ästhetik des Beines soll bei diesem Strumpf nicht leiden.

Summary: The author reports on frequent diseases in the connective tissue, especially of the leg vessels. The conservative methods, customary of varicose treatment till now, are compared. In the treatment of varicose veins and their side effects, the use of an artificial-fibre stocking manufactured according to a special weaving method, appears a valuable addition to traditional therapy. The stocking is considered at least equivalent to rubber stockings. The aesthetics of the leg is said not to be impaired by this stocking.

Résumé: L'auteur rapporte au sujet de l'apparition fréquente d'affections de l'appareil tissulaire conjonctif, en particulier des vaisseaux des jambes. Il compare les méthodes conservatoires en usage à ce jour pour le traitement des varices. L'emploi d'un bas en fibre synthétique, confectionné suivant un procédé de tissage spécial, apparaît dans le traitement des varices et de leurs phénomènes concomitants comme un enrichissement de la thérapeutique antérieurement appliquée et le bas est désigné comme d'une valeur pour le moins égale à celle du bas en caoutchouc. L'esthétique de la jambe ne semble pas devoir y perdre.

In den letzten Jahrzehnten treten die Erkrankungen des Bindegewebsapparates immer mehr in den Vordergrund. Eine Abgrenzung in der Schwere der Erkrankung nach Altersgruppen verwischt sich immer mehr, wobei die Erkrankung des Venengeflechtes eine ständig mehr dominierende Rolle einzunehmen scheint. Abgesehen von Männern, die stehende Berufe ausüben, ist aus natürlichen Gründen besonders das weibliche Geschlecht von Erkrankungen der Beinvenen befallen. Die Skala der Klagen reicht von Fußmüdigkeit, Schweregefühl und Anlaufen der Füße bis zu schwersten Stauungserscheinungen mit Ulzerationen. Bei dem weiblichen Geschlecht ist besonders zu Zeiten der Schwangerschaft durch Erfordernisse des Berufslebens, des Geldverdienenwollens oder durch Mangel an Hilfspersonal eine deutliche Zunahme der varikösen Erkrankungen festzustellen. Bei diesem Personenkreis ist durch die Vernachlässigung von Schäden bei weiteren Schwangerschaften die Grundlage zur zunehmenden Verschlechterung der Beinleiden gegeben und das Risiko der sattsam bekannten Komplikationen der Krampfadern erhöht.

In einem Betrieb mit vorwiegend weiblicher Belegschaft, die eine vorwiegend sitzende Tätigkeit ausübt, konnte festgestellt werden, daß jede zweite der Beschäftigten ohne Rücksicht auf ihr Lebensalter mit Krampfaderbeschwerden verschiedener Grade behaftet ist. In dem gleichen Beobachtungszeitraum wurde bei fast allen Betriebsangehörigen eine mehr oder weniger erhebliche Verschlimmerung der Beschwerden durch intensive Ausübung des Berufes, zusätzliche Hausfrauentätigkeit und Schwangerschaften festgestellt. Die früher übliche Ruhigstellung oft auf Wochen hinaus wurde von den Patientinnen abgelehnt. Auftretende Komplikationen führten erst im äußersten Falle zur Krankschreibung.

Die **medikamentöse Therapie** der Krampfadern erwies sich bei Bestehen von Beschwerden und gleichzeitiger Berufsausübung als unzureichend bzw. nicht befriedigend, so sehr diese Therapie bei gleichzeitiger Ruhigstellung erhebliche Erfolge bringen kann. Durch deutliche Zunahme der Stasen nach einem langen Arbeitstag wurden die Patientinnen entmutigt, über lange Zeiträume mit der erforderlichen Geduld Arzneimittel einzunehmen. Auf die Komplikationen bei Fortsetzung des Arbeitsverhältnisses hatten Medikamente wenig oder gar keinen Einfluß. Ekzeme, Ulcera cruris konnten nur symptomatisch und mit fragwürdigem Erfolg behandelt werden. — **Unterstützende Maßnahmen** zur Behebung der Stauungserscheinungen und der damit verbundenen Mangeldurchblutungen wurden von den Patientinnen meistens abgelehnt oder nur im äußersten Notfall geduldet.

Zinkleimverbände hatten auf Grund ihrer geringen Haltbarkeit bei beruflicher Beanspruchung keinen Erfolg. — Selbst kunstvoll angelegte **Verbände** nach dem Prinzip des *Pütter*schen Druckverbandes stellten sich als nicht lange haltbar heraus und wurden meistens nach wenigen Tragtagen von den Patientinnen entfernt, wobei es gerade bei diesem Verband in der Hand des Behandelnden liegt, unbequeme Sensationen durch Unterlegen bzw. Umlegen von Polstermaterialien (Schaumgummi) abzuschwächen und der Trägerin ein relativ bequemes Gefühl des Tragens zu vermitteln. Soweit diese Verbände konsequent getragen wurden, kam es bei gleichzeitiger konservativer Behandlung zu einer schnellen Besserung der Komplikationen der Varizen als auch nach Angabe der Patientin zu einer geringeren Ermüdbarkeit und geringeren Schmerzen in dem betroffenen Bein. Geklagt wurde jedoch von den berufstätigen Frauen über die Unförmigkeit und Unannehmlichkeit der manchmal noch so kunstvoll angelegten Verbände.

Als weiteres Behandlungsmittel der Wahl in leichteren Fällen, z. B. abgeheilten Ulcus cruris, leichten bis mittelgradigen Krampfadern, wurde bisher der **Gummistrumpf** verordnet. Die Patientinnen benutzten ihn im allgemeinen immer wieder, weil er sehr rasch angezogen ist, sich relativ leicht reinigen und waschen läßt, und das morgendliche langwierige Anwickeln einer elastischen Binde vermieden wird.

Ein weiteres Hauptargument für die Verwendung des Gummistrumpfes ist der kosmetische Effekt am Bein. Patientinnen der jüngeren Altersklassen verlangten deshalb auch immer wieder die Verordnung von Gummistrümpfen, wiesen jedoch darauf hin, daß sie diese Strümpfe lediglich zur Arbeit oder bei alltäglicher Verrichtung wegen ihres dennoch unbefriedigenden kosmetischen Effektes tragen würden. — Als Strumpf für eine elegantere Kleidung wird der Gummistrumpf meistens von Trägerinnen dieser Altersgruppen abgelehnt. Da es jedoch wichtig ist, der Stase in den Beinen während der Zeitdauer der Belastung bis zur Verbringung des Körpers in Ruhe-



Abb. 2: E. H., $5^1/_2$ Mon. alt, massive Rachitis, Aufnahme vom 14. 4. 58 (vor Behandlung). — Schwere radiologische Osteoporose, die Knochenkerne sind nur als Schattengebilde zu erkennen. Die Epiphysenlinien sind unregelmäßig, ausgefranst und praktisch nur angedeutet, der Epiphysenknorpel ist kugelig aufgetrieben (rachitische Metaphyse). — Umbauzonen in beiden Fibulae.



Abb. 3: E. H., $7^1/_2$ Mon. alt. Kontrollaufnahme vom 10. 6. 1958 (unter Vit. D_3-Behandlung). — Nurmehr geringe Osteoporose des Skelettes, die Knochenkerne gut dargestellt, die Epiphysenlinien nicht mehr ausgefranst, zum Teil als dichter Streifen ausgeprägt. Die Umbauzonen praktisch ausgefüllt, re. resultierte eine deutliche Verbiegung der Fibula.



Abb. 7: Rö. 14. 1. 1951



Abb. 8a



Abb. 8b

M. I. ♀, 16 7/12 J., Spätrachitis. Rö. re. Unterarm: schwere radiologische Osteoporose, die distalen Metaphysen von Radius sowie Ulna sind ausgefranst, der Epiphysenknorpel ist stark verbreitert (rachitische Metaphyse vom „Honigscheiben-Typus").

Abb. 8a: Rö. 16. 4. 1951
16 11/12 J., Röntgenkontrolle unter Behandlung mit Vit. D_3 (ölig i.m.) über 2 Mon. — Weitgehende Besserung an den Metaphysen; die Verkalkungszone ist als breites Band ausgeprägt, die Grenze weniger „ausgefranst". Der Abstand von den Epiphysenkernen hat sich verringert.

Abb. 8b: Rö. 16. 2. 1954
19 8/12 J., Röntgenkontrolle 2 2/12 J. nach Abschluß der (über 10 Mon. durchgeführten) Vit. D_3-Therapie. Die Metaphysen sind durch eine gerade Linie begrenzt, und nur mehr eine schmale Knorpelzone trennt sie von den Epiphysenkernen.



Abb. 9a　　Abb. 9b　　Abb. 10

Abb. 9a: Rö. 12. 4. 1951
M. A. ♀, 25 10/12 J., Osteomalazie. Rö. bd. Unterarme: hochgradige radiologische Osteoporose, die Epiphysenfugen sind geschlossen, in ihrem Bereich sehr unregelmäßige Struktur der Spongiosa. Fast symmetrische Umbauzonen (keine Kontinuitätstrennung des Knochens) im proximalen Drittel der Ulna bds.

Abb. 9b: Rö. 12. 6. 1951
26 J., Röntgenkontrolle unter Behandlung mit Vit. D_3 (ölig i.m.) über 1½ Mon. — Die Umbauzonen beginnen sich auszufüllen.

Abb. 10: Rö. 16. 2. 1954
28 8/12 J., Röntgenkontrolle 2 2/12 J. nach Abschluß der (über 7 Mon. durchgeführten) Behandlung mit Vit. D_3. Die Umbauzonen sind verschwunden.

Abb. 13: G. O., 17 J. alt, Osteomalazie bei chronischer Verdauungsinsuffizienz. — Röntgenaufnahme vom 13. 10. 1956 (vor der Behandlung). — Deutliche radiologische Osteoporose des Skeletts. Im Bereich der distalen Epiphyse von Radius und Ulna eine starke Ausfransung der Epiphysenlinien sowie Becherung durch Verbreiterung des Epiphysenknorpels.

Abb. 14: G. O., 18 J. alt. Kontrollaufnahme vom 9. 10. 1957 (unter Behandlung). — Noch gewisse radiologische Osteoporose, die Epiphysenlinie nicht mehr ausgefranst, sondern gerade, keinerlei Auftreibung des Epiphysenknorpels mehr vorhanden.

Abb. 16: R. E., 11 Jahre alt, Rö.-Aufnahme vom 29. 10. 1952. — Hochgradige radiologische Osteoporose, am distalen Ende von Radius und Ulna ist die prov. Verkalkungszone nur angedeutet, stark ausgefranst; der Epiphysenknorpel ist stark verbreitert. → beginnende Umbauzone.

Abb. auf Seite 1693



Abb. 11: Rö. 14. 1. 1951
Rö.-Becken von M. I., 16 7/12 J. — Radiologische Osteoporose, angedeutetes Kartenherzbecken.



Abb. 12: Rö. 12. 4. 1951
Rö.-Becken von M. A., 25 10/12 J. — Schwere radiologische Osteoporose, enorm deformiertes Becken. — Hochgradiges Kartenherzbecken. Coxa vara bds.

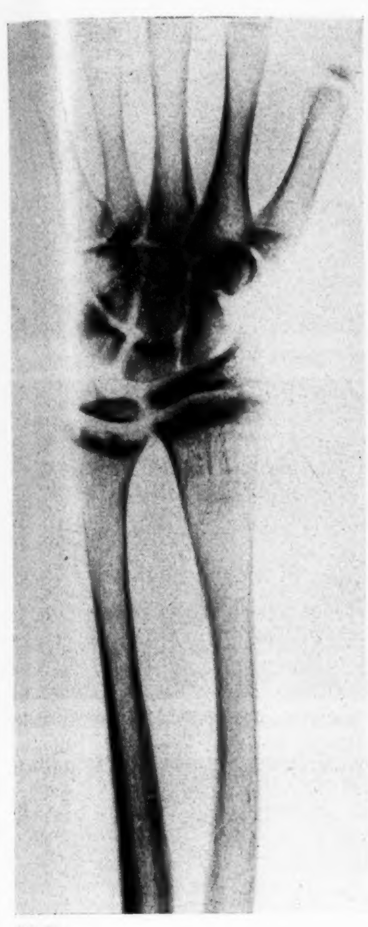


Abb. 13

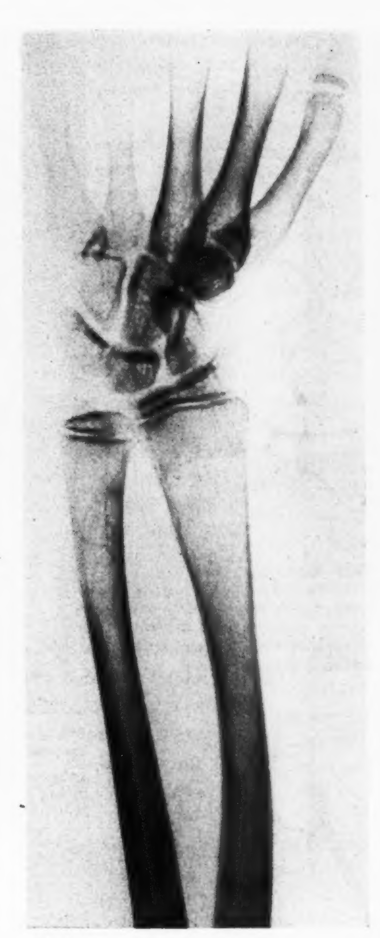


Abb. 14

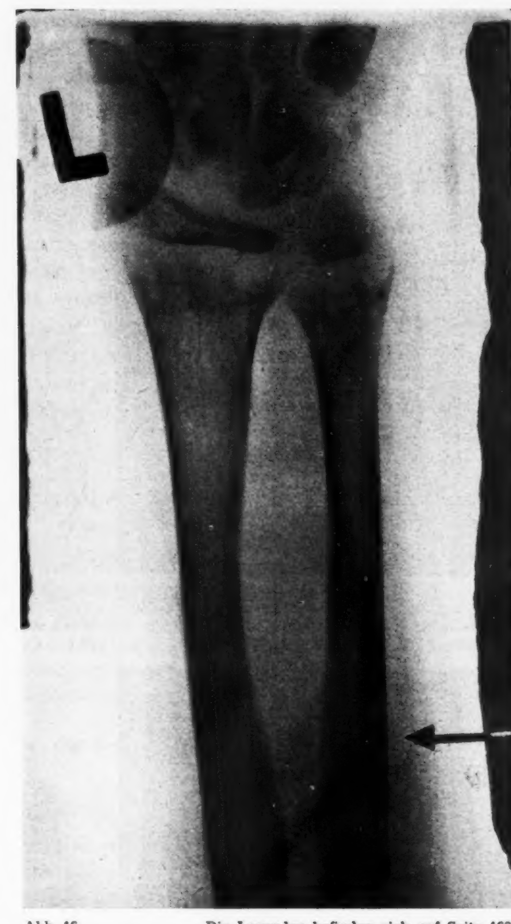


Abb. 16



Die Legenden befinden sich auf Seite 1692



Abb. 15: R. E., im Alter von 12 J. (1953) mit altersgerechtem Vergleichskind. — Es liegt ein sog. renaler Minderwuchs vor, die Tubulopathie ist diejenige vom Typ des de Toni Debré-Fanconi-Syndroms (Proteinurie, Aminoazidurie, Phosphaturie, Glykosurie, Polyurie). — Die „renale" Rachitis (Phosphatdiabetes) hat zur Deformierung der Beine geführt und das Längenwachstum beeinträchtigt.



Abb. 17: R. E., 11½ J., Aufn. vom 14. 7. 1953 unter Behandlung mit Vitamin D_3 (2× 5 mg per os pro Woche). — Mäßige, aber doch deutliche Besserung der radiologischen Osteoporose, die prov. Verkalkungszone ist deutlicher und begradigt ausgeprägt; die Epiphysenfuge ist schmäler geworden → die Umbauzone beginnt sich wieder aufzufüllen.





Abb. 2: Röngenbild und schematische Zeichnung einer Aortographie beim hohen Beckentyp. In Höhe des 1. Lendenwirbels ist die Aorta oberhalb der Bifurkation obliteriert. Die Arterien des Beckens stehen mit der Aorta nur durch zwei große rechts und links der Verschlußstelle abgehenden Kollateralgefäßen in Verbindung. Die arterielle Blutversorgung ist äußerst spärlich. Vollkommene Impotentia coeundi.



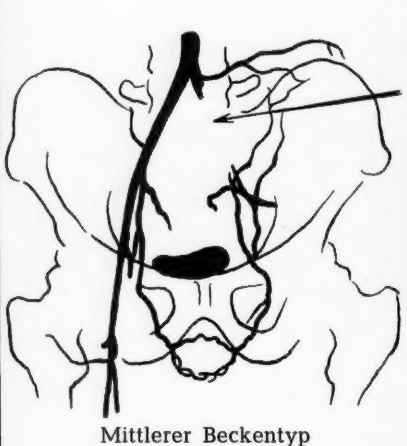


Abb. 3: Röntgenbild und schematische Zeichnung einer Aortographie bei mittlerem einseitigem Beckentyp. Fast vollkommenes Fehlen der A. iliaca communis sinistra. Der untere Beckenbereich und die Genitalsphäre werden durch große Kollateralgefäße versorgt. Die Blase hat sich mit Kontrastmittel stark aufgefüllt. Impotentia coeundi 60—70%.



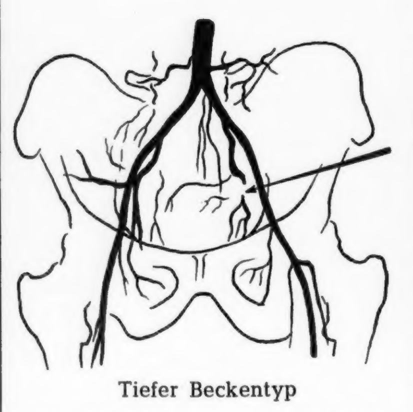


Abb. 4: Röntgenbild und schematische Zeichnung einer Aortographie bei tiefem, einseitigem Beckentyp. Die A. iliaca interna links ist obliteriert. Impotentia coeundi 50%.

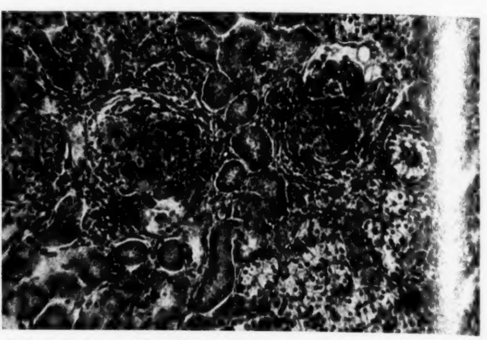


Abb. 1: Unbehandeltes Kontrolltier.

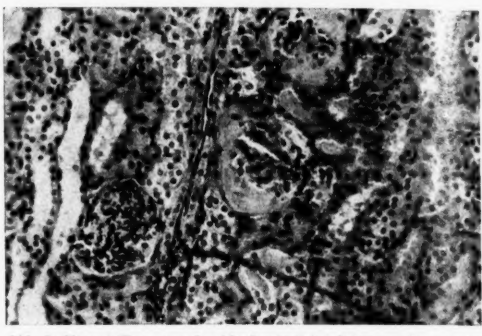


Abb. 2: Vom 4. Tage vor der Nephrotoxininjektion mit Prednisolon vorbehandeltes Tier.

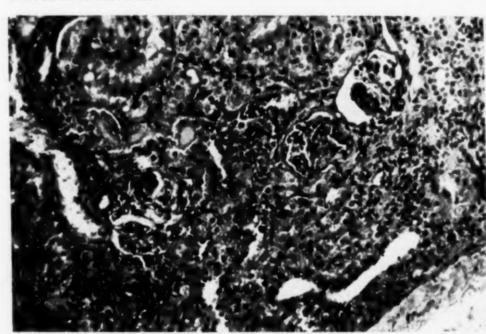


Abb. 3: Nephrotoxin und Prednisolon gleichzeitig verabreicht.

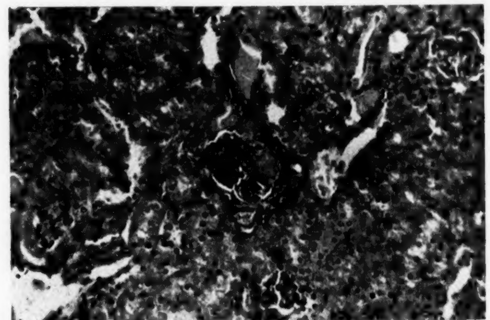


Abb. 4: Prednisolongaben erst ab 6. Tage nach Nephrotoxininjektion.

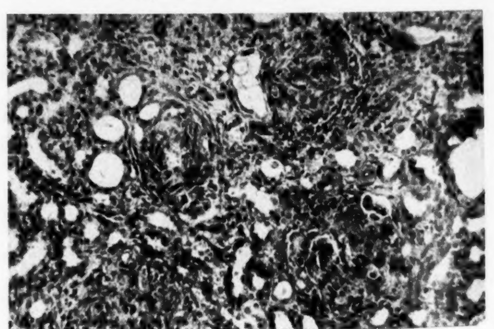


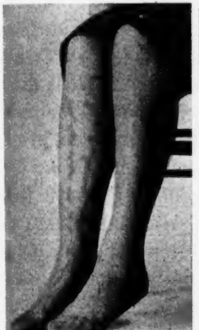
Abb. 5: Nephrotoxinbildende Ente mit Prednisolon vorbehandelt, Kaninchen unbehandelt.

lage durch die Stütze des Strumpfes entgegenzuwirken, wurde immer wieder gegenüber den Patientinnen die Forderung erhoben, den Gummistrumpf ständig zu tragen, was jedoch nicht immer befolgt wurde.

Es wurde beim Gummistrumpf beobachtet, daß seine Kompression, so lange er neu ist, gut ist, jedoch nach mehreren Wochen nachläßt. Die Dauerbenutzung des Gummistrumpfes über längere Zeiträume war deshalb unbefriedigend. Besonders bei berufstätigen Frauen bildeten sich im Laufe der Zeit an den Stellen der stärksten Beanspruchung des Strumpfes, also an den Gelenken, Wülste und damit Einschnürungen, die das Gegenteil des vorgesehenen Zweckes bewirkten.

Es konnte ein Fall beobachtet werden, bei dem durch unordentliches Anlegen eines übertragenen Gummistrumpfes ein ausgesprochener Dekubitus festgestellt wurde. Versuche, diesen Erscheinungen der Materialmüdigkeit an den Stellen der stärksten Beanspruchung durch Unterlegen von Schaumgummi zu begegnen, schlugen fehl. Durch mangelnde Verdunstung der Hautfeuchtigkeit (als zusätzliche Noxe noch das Tragen von verdunstunghemmendem Schuhwerk) wurde bei Gummistrumpfträgerinnen, besonders in der warmen Jahreszeit, vermehrtes Auftreten von Unterschenkelekzemen und Fußpilzbefall beobachtet.

Um den Patientinnen nach diesen Erfahrungen einen kosmetisch einwandfreien Strumpf zu verordnen, wurden Versuche in werksärztlicher und ambulanter Praxis mit einem nach einer besonderen Webtechnik aus reinen Kunstfasern und ohne Verwendung von Gummi oder Baumwollelementen von Fa. *Ergee*, Sonthofen, hergestellten Strumpf angestellt. — Dieser Strumpf wurde zu Versuchen herangezogen, da die Elastizität durch die besondere Webart in der Gegend des Knöchels besonders kräftig ist, während sie auf die übrigen Partien des Beines einen gleichmäßigen jedoch geringeren zirkulären Zug ausübt. Eine Verstärkung des Zuges in anderen Gegenden außer der Knöchelgegend und dem distalen Drittel des Unterschenkels konnte nicht festgestellt werden, was von den Trägerinnen begrüßt wurde, da das Kniegelenk in seiner Bewegung nicht gehemmt wird und auch Einschnürungen durch den vorliegenden verminderten Zug nicht auftreten können.


Unbekleidetes Bein


Bein bekleidet mit Krampfaderstrumpf


Bein bekleidet mit einem Normalstrumpf 30 den

Der Strumpf hat die normale Länge eines Damenstrumpfes und ist in seinem unteren Drittel besonders tailliert, weil in den distalen Anteilen der Beine bekanntlich die stärksten Stauungen auftreten. Er kann mühelos zur Bequemlichkeit der Trägerin an den üblichen Strumpfhaltern befestigt werden. — In seiner Transparenz und Tragfähigkeit erinnert der Strumpf an einen normalen und damit kosmetisch einwandfreien Damenstrumpf.

In der Versuchsreihe, die sich über mehrere Monate erstreckte und in der die Strümpfe ohne besonderen Hinweis auf den geplanten Zweck an Versuchspersonen abgegeben wurden, klangen die Beschwerden der Patientinnen, besonders das Gefühl der Ermüdbarkeit, die Klage über das Auflaufen der Füße am Abend und die Schmerzen ab. Objektiv konnte in diesem Zeitraum ebenfalls bei Trägerinnen dieser Strümpfe eine wesentliche Besserung bzw. Abheilung von Unterschenkelekzemen festgestellt werden. — Ein chronisches Ulcus cruris bei einer Trägerin, das bisher erfolglos mit Puder und *Pütter*schen Druckverbänden behandelt worden war, zeigte unter Fortsetzung der medikamentösen Behandlung deutliche Heilungstendenz, bis es sich nach drei Monaten gänzlich schloß und bis heute nicht mehr aufbrach. Der Erfolg ist wohl auf den Sitz des Verbandes unter dem angewandten Strumpf zurückzuführen. Bisherige Verbände verloren bei der Trägerin nach kurzer Zeit immer wieder ihren Sitz. — Auch in anderen Fällen wurden bestehende leichte bis mittelgradige Ulzerationen an den Unterschenkeln nach folgender Verbandstechnik mit gutem Erfolg behandelt:

Einstreuen des Puders (Kieselgur, Digitalis usw.),
Einreiben des Puders besonders an die Wundränder unter Umständen nach vorheriger Ätzung des Geschwürgrundes,
Ausfüllen des Ulkusdefektes mit steriler Gaze,
Überlegen eines Zellstoff-Mullstreifens, der das Ulkus nur geringgradig überdeckt und mit einem Tropfen Mastix leicht auf der Haut fixiert wird und
Überziehen des elastischen Strumpfes.

Als ein weiterer Vorteil dieser Verbandstechnik erschien die unauffällige Abdeckung des Ulkus ohne große zirkuläre Verbände. Bei den angeordneten Nachschauen fanden sich die Verbände meistens in guter Lage selbst bei starker beruflicher Beanspruchung der Patienten. Wegen der subjektiven Besserung der Beschwerden entschlossen sich die Patientinnen, die weiter verordnete medikamentöse Therapie meistens konsequent durchzuführen. Die Lebensdauer des Strumpfes wurde von den Trägerinnen als zufriedenstellend bezeichnet.

Auf Grund der bisher gemachten Erfahrungen ist anzunehmen, daß die Verwendung einer synthetischen Faser, die durch ihre Bearbeitungsweise mit besonderen physikalischen Eigenschaften zu einem von Gummi oder Baumwollelementen freien Strumpf ausgestattet wurde, eine neue Variationsmöglichkeit in der Behandlung der sonst so langwierigen und undankbaren konservativen Behandlung der Krampfadern und deren Komplikationen darstellt.

Schrifttum: Allen, E.: Zit. bei v. Jaschke, Chemische oder mechanische Embolieprophylaxe? Ärztl. Forsch., 3 (1949), S. 109. — Baumann, R.: Die Behandlung der varikösen Unterschenkelgeschwüre mit dem Schaumgummikompressionsverband. Ärztl. Wschr. (1952), S. 90. Zit. in Med. Klin. (1952), S. 1297. — Debrunner, H.: Das menschliche Bein, seine Leistung, sein Versagen. Frauen und ihre Welt, 3 (1955), S. 185. Basel, Verlag Gefag. — Delbet, P.: Zit. in F. Jaeger, Krampfadern, Hämorrhoiden, Krampfaderbruch. S. 45. Leipzig: Johann Ambrosius Barth (1953). — Boyd, A.: Primary treatment of varicose veins. Proc. Roy Soc. London, 41 (1948), S. 631. — Doerr, Carlheinz: Moderne Behandlung der Krampfadern. Ärztl. Praxis 3 (1951), S. 2. — Eysholdt, K. G.: Krampfaderbehandlung. Ther. d. Gegenw., 93 (1954), S. 333. — Giljé, O.: The „Adhesivetape-Sponge-Meisenbind-Bandage" for Ulcus cruris. Acta derm.-venereol. (Stockh.), 31 (1951), S. 272. — Halperin, M. H., Friedland, C. K. a. Wilkins, R. W.: The effect of local compression upon blood flow in the extremities of man. Amer. Heart J., 35 (1948), S. 221. — Kayser, K.: Ulcus cruris, Behandlung: Pütterscher Verband. Med. Klin. (1954), S. 1697. — Maerz, F.: Die ambulante Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes und einiger weiterer alltäglichen Beinleiden. Stuttgart. Gustav Fischer (1957). — Meyer, O.: The ambulatory treatment of phlebitis, thrombophlebitis and thrombosis with compression bandages. Surgery (St. Louis), 21 (1947), S. 843—850. — Rotter, H.: Vorbeugung gegen Folgeerkrankungen chronischer Beinschwellung. Wien. klin. Wschr. (1956), S. 431. — Sigg, K.: Technik der Varizen- und der Kompressionsverband-Behandlung. Fortschr. prakt. Dermat. (1952b), S. 73—78; Die Schaumgummi-Kompression der Phlebitis sowie der phlebitischen und varikösen Komplikationen. Medizinische (1952c), Nr. 27/28. — Varizenbehandlung und Bandage während der Gravidität zur Vermeidung der Graviditätsphlebitis. J. Med., Kosmetik u. Sexologie (1954a), Nr. 1.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. H. Sturm, Sonthofen, Schnitzerstr. 1.

DK 616.14 - 007.64 - 085.477.58

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf (Direktor: Prof. Dr. med. *L. Zukschwerdt*)

Die chirurgische Therapie der tiefen und der hohen Colitis ulcerosa unter Berücksichtigung der Crohnschen Krankheit des Kolons

Erfahrungen an 42 Fällen von 1954—1960

von F. STELZNER

(Schluß)

Nach dieser Diskussion über die operative Indikation soll **das chirurgische Vorgehen** erläutert werden.

Die lange Zeit besonders bei uns geübte „Entlastung" des kranken Darmes durch eine Kolostomie, oder gar die Spülfistel durch eine Appendikostomie hat keinen Dauererfolg bei einem echten schweren Fall.

Siehe Fall L. M., Nr. 41, oben beschrieben.

Die hie und da früher mitgeteilten Erfolge bei der Kolitis durch Kotableitung allein werden durch die Mitteilungen *Finsterers* ins rechte Licht gerückt. Er hatte Remissionen auch bei einer Sigmoidostomie gesehen, die mitten im kranken Darm angelegt worden ist. Mag sein, daß der Stress eines operativen Eingriffs die Kolitis beeinflußt. Wir haben ähnliches bei einer Probelaparotomie beobachtet (Fall Nr. 43).

In die gleiche Richtung zielt *Oppolzer*, der einen sehr ausgedehnten Eingriff am vegetativen Nervensystem empfiehlt und Erfolge hatte. Leider bleibt auch heute noch die effektvolle Kolitistherapie an die radikale Kolektomie gebunden. Es ist das Verdienst von *Deucher*, ausführlich und überzeugend auch bei uns darauf hingewiesen zu haben. Lange Zeit hat man versucht, mit Teileingriffen, die den Patienten weniger belasten sollten, auszukommen, oder man hat die totale Kolektomie mehrzeitig durchgeführt. Alles vergebens. Nur sehr spärliche Zugeständnisse, den Eingriff zu unterteilen, haben sich uns bewährt. Wir kommen darauf zurück. Das durchaus einleuchtende Anlegen einer Ileostomie allein ändert auch unserer Erfahrung nach am akuten bedrohlichen Verlauf nichts und beim chronischen Fall erschwert jeder Ersteingriff durch die enormen Verwachsungen den Zweiteingriff, außerdem ist beim chronischen Kasus die präliminare Ileostomie fast immer überflüssig.

Miller, Gardener und *Ripstein* haben für den akuten Fall 1949 die einzeitige Kolektomie mit Ileostomie empfohlen. *Gule* und *Thomas* empfahlen das gleiche Vorgehen 1951. *Goligher* (1953), *Brooke* (1956), *Lockhart-Mummery* (1957) und *wir* formulieren heute unser Vorgehen etwa folgendermaßen: Wenn irgendwie möglich, versuchen wir im akuten Fall die totale Kolektomie, manchmal muß man sie aber abbrechen, manchmal kann nur noch (bei dekompensiertem Kreislauf) eine Ileostomie angelegt werden.

Bacon und *Trimpi* haben 1950 für die alleinige Ileostomie im Notfall eine Mortalität bis zu 50% angegeben!

Lockhart-Mummery weist aber mit Recht darauf hin, daß diese hohen Mortalitätszahlen sicher auch heute noch nicht ganz vermeidbare z. T. technische Gründe haben, die man als „Ileostomy dysfunction" *(Warren, McKittrich* [1951]), zusammenfaßt. Jetzt nehmen *Cattel* und *Colcock* (1955) eine Ileostomiemortalität von ca. 5% an. Wir glauben deshalb unseren Standpunkt, beim akuten Fall den g r ö ß t e n erträglichen Eingriff auszuführen, empfehlen zu können. Der Eingriff beim chronischen Fall kann auch nur in der totalen Kolektomie bestehen. In unserem Krankengut ist die Definition — chronischer Fall — schwer. Denn auch jahrelang dauernde Kolitisfälle kommen zu uns fast immer in einem akuten Schub — das mag im Ausland, wo man eher operiert, anders sein.

Bei der Kolitis ohne Fieber, die ambulant in die Klinik kommt, ist die einzeitig vollständige Entfernung des erkrankten Kolons oder Kolonteiles sicher der beste Eingriff. Hier wird über die Verträglichkeit kaum mehr diskutiert. Er hat sich wohl allgemein eingeführt. Heute noch immer diskutiert wird die Möglichkeit bei einer Kolektomie irgendeine Methode anzuwenden oder offen zu lassen, das Sphinkterorgan zu erhalten. Bei der „hohen" Kolitis scheint die Beantwortung der Frage einfach. Das Rektum, meist sogar das Sigma ist frei, die Kolitis beginnt im proximalen Kolon. Hier kann tatsächlich ohne Schwierigkeit eine subtotale Kolektomie mit einer Ileorektostomie erfolgreich abgeschlossen werden (Fall 25, Abb. 3). Voraussetzung ist allerdings, daß man bald operiert und wenn auch die Veränderungen röntgenologisch nur Zökum und Colon ascendens umgreifen, so sollte in jedem Fall d a s g a n z e K o l o n b i s z u m C o l o n p e l v i n u m weggenommen werden. Nur so viel Kolon sollte belassen werden, daß eine sichere Ileorektostomie intraperitoneal mit seroserösen Nähten angelegt werden kann. Wartet man bei einer „hohen" Kolitis zu lange, so wird das ganze Kolon befallen und der Anastomose folgt das Rezidiv (Fall 21 u. 26).

Besonders soll auf Fall 21 hingewiesen werden, der trotz radikal erscheinender Erstresektion ein Rezidiv unterhalb der hohen Anastomose bekommen hat. Wie die sorgfältige Rektoskopie jetzt zeigt, sind im Gegensatz zu dem negativen Befund im Rektum vor der Erstresektion kleine flache Ulzera mit hochroten Rändern und gelbem Belag bis zum Anus hin nachweisbar (siehe dazu Fall 26 u. Abb. 5). Auch bei Fällen totaler Kolitis ist das Rektum manchmal weniger als das übrige Kolon befallen. Trotzdem würden wir uns nicht zu einer Ileorektostomie entschließen können — der Rektumrest behält fast immer seine Proktitis, die mit wechselnder Intensität vielleicht den Patienten nicht mehr sehr belästigt, aber ein Gefahrenherd erster Ordnung bleibt. In manchen Fällen akuter Kolitis und in solchen chronischer bei jungen Männern, haben wir eine Zeitlang eine subtotale Kolektomie ausgeführt und das Rektum abdominal blind verschlossen. Bei jungen Män-

nern deshalb, weil nach Rektumexzision immer wieder einmal Potenzstörungen zurückbleiben. In keinem dieser Fälle heilte die Kolitis trotz völliger Isolierung des Stumpfes aus, auch wenn diese Ausschaltung Jahre anhielt. Oft haben wir nachträglich den Stumpf perineal exzidieren müssen. Er bleibt z. B. ein Herd für das Weiterschwelen einer Arthritis. Fast immer öffnet sich die Verschlußnaht und es gibt pelvirektale Abszesse und Fisteln, die man auch durch parasakrale Drainage nicht sicher verhindern kann. Trotz dieser negativen Erfahrungen, die von den meisten Autoren geteilt werden *(Lockhart-Mummery)* hat *Aylett* sich sehr großzügig für die Ileorektostomie eingesetzt und übt sie weiter, ebenso *Gordon*. Er behauptet,

Zusammengefaßte Übersichtstabelle des gesamten Krankengutes (42 Fälle)

1. Tiefe (aszendierende) Kolitis

Radikaloperationen

fortl. Nr.	Therapie	arbeitsfähig	gestorben
1—19	Kolektomie	16	3 (s. Nr. 4, 5, 8)

	Name	Alter	Diagnose	Therapie	Todesursache
Nr. 4	E. A. weibl.	56	totale akute Colitis ulcerosa seit 1956	12. 4. 1960 Kolektomieversuch bei freier Perforation	gestorben 14. 4. 1960 (Peritonitis)
Nr. 5	F. J. weibl.	24	totale akute Colitis ulcerosa seit 1958	29. 4. 1960 totale Kolektomie	gestorben 9. 5. 1960 (nekrotisierende Ileitis)
Nr. 8	J. H. männl.	56	totale Colitis ulcerosa seit (1929), 1959	13. 4. 1960 totale Kolektomie „Ileussituation" postop.	gestorben 19. 4. 1960 (Pneumonie, Myokarditis)

2. Hohe deszendierende Kolitis und *Crohn*sche Krankheit des Kolons. Radikaloperationen

Nr.	Name	Alter	Diagnose	Therapie	Erfolg
20	H. H. männl.	30	*Crohn*sche Krankheit des Rektosigmoids	16. 9. 1958 abdomino-perineale Rektosigmoidektomie	mit Kolostomie arbeitsfähig Impotent
21	M. K. H. männl.	16	hohe akute Ileokolitis seit 1959 (*Crohn*?)	20. 1. 1959 Hemikolektomie re. mit Resektion eines Ileumteiles Ileotransversostomie	blutet wieder Rezidiv bis zum Anus
22	N. W. männl.	35	*Crohn*sche Krankheit des Ileozökums seit 1952, Retroperitonitis m. Verlegung d. re. Harnl.	16. 5. 1957 Ileozökalresektion Ileotransversostomie	arbeitsfähig
23	P. H. männl.	22	*Crohn*sche Krankheit Ileitis terminalis mit Kontaktbefall des Colon pelvinum seit 1959	23. 2. 1960 Ileozökalresektion Ileotransversostomie Sigmafistelexzision	mit Sigmafistel entlassen, jetzt ausgedehnte Sigmaveränderungen nachgewiesen (zur Kolektomie vorgesehen)
24	Z. K. weibl.	18	*Crohn*sche Krankheit des li. Kolons u. Rektums u. chron. Peritonitis mit multiplen Fisteln seit 1953	6. 8. 1957 Ileozökalresektion, Ileotransversostomie und Versuch, d. Sigmafistel zu exzidieren. 26. 6. 1959 Sigmaresektion und Transversumafter, Kolektomie vorgesehen	mit Transversumafter arbeitsfähig
25	M. K. H. männl.	26	akute Ileokolitis (*Crohn*?) seit 1959	25. 5. 1960 subtotale Ileokolektomie, Ileorektostomie	noch in Behandlung (Analfissur)
26	F. U. männl.	19	akute Ileokolitis seit 1958	Rektoskopie 1958/59, Rektum o. B. Rektoskopie am 25. 5. 1960, tiefe Ulzera im Rektum und Periproktitis li. Totale Kolektomie mit 20 cm Ileum und Rektumreststumpf	noch in Behandlung

3. Colitis ulcerosa, konservative Behandlung und Palliativeingriffe

fortl. Nr.	konserv. Therapie	Ileostomien	gestorben
27—42	14	2	1 (s. Nr. 40)

	Name	Alter	Diagnose	Therapie	Todesursache
Nr. 40	K. F. männl.	53	totale Colitis ulcerosa mit Pseudopolypen s. 1957	11. 7. 1958 Ileostomie nach Perforation eines Kolonkrebses, außerdem Sigmakrebs u. Lebermetastasen	gestorben 30. 8. 1958 (multiple Krebse)

daß nach der Anastomose der Prozeß im Rektum ausheilt (!). Im ersten Moment sinnvoller schiene es, bei einer totalen Kolitis eine totale Kolektomie auszuführen, um mit dem allertiefsten Rektumrest (linea anorectalis) knapp oberhalb des Schließmuskels eine Anastomose transanal nach vorübergehender Ausstülpung vor den After oder einen Durchzug des Ileums durch das Sphinkterorgan zu machen. *Deucher* hat sich technisch sehr erfolgreich mit dieser Möglichkeit der Kontinenzerhaltung befaßt. Keinesfalls scheitert sie an der Insuffizienz der Sphinktermuskulatur. Wohl kann nach einem Durchzug der Sphinkter für Monate insuffizient sein, er erholt sich aber bei jungen Menschen oft ausgezeichnet. Trotzdem haben wir mit diesen Bemühungen eigene schlechte Erfahrungen. Zum Kontinenzorgan gehört auch die Rektumampulle. Muß sie exzidiert werden und kommt ein Dünndarmabschnitt an den Sphinkter, so sind diese Patienten trotz gutem Sphinktertonus immer naß, ein Ekzem mit Pruritus ist die Folge, das Resultat ist unbefriedigend. Man kann aber bei einer tiefen Proktokolitis das noch völlig gesund erscheinende Colon transversum durch das Sphinktersystem ziehen, dabei ist es uns zweimal passiert, daß der ursprünglich gut durchblutete Darm nekrotisch wurde — bis auf die erhaltene Arkadenarterie, die den eben doch nicht gesunden Darm, dem Sphinkterdruck entgegen, nicht am Leben erhalten konnte. Eine Ileostomie oder hohe Kolostomie war nötig, und im Sphinkter hing noch die erhaltene spritzende Arterie im flächenweise gangränösen Darm (Fall 3, 10, 17).

Außer in den wenigen Frühfällen einer hohen (segmentären oder rechtsseitigen) Kolitis sollte u. E. das Kontinenzorgan nicht erhalten werden. In ausgewählten Fällen einer geringeren Entzündung im Rektum bei totaler Kolitis kann bei jungen Männern der Blindverschluß des Rektums und die Extraperitonealisierung angezeigt erscheinen, um die Potenz nicht zu gefährden. (Auf nicht verständliche Weise gibt es jedoch schon Potenzstörungen bei der zum Blindverschluß nötigen Rektummobilisation von abdominal her, nur sind diese äußerst selten!) Manche Patienten finden sich mit dem Kolitisrest ab. Irgendwelche Komplikationen, Arthritis, Iritis etc., erfordern aber gebieterisch die Exzision. So bleibt für die allermeisten Kranken als beste Lösung die endgültige Ileostomie nach totaler Kolektomie.

Zum **technischen Vorgehen** und seinen Schwierigkeiten. Je fortgeschrittener eine Kolitis ist, desto unvermeidbar blutiger und belastender ist der Eingriff. Vor allem wenn das Kolon und das Rektum in ein starres Rohr umgewandelt worden sind, ist das Mesokolon stark geschrumpft und verdickt mit mächtigen Lymphknoten durchsetzt, so daß man nur unter erheblichem Blutverlust den Darm mobilisieren kann. Solche Patienten haben auch starre Bauchdecken, die stark bluten. Eine große Inzision von der Symphyse bis zur Mitte des Oberbauches ist als Zugang unbedingt nötig. Bei den fortgeschrittenen Fällen hat die Herauslösung des Kolons zwangsläufig retroperitoneal bauchfellfreie Lücken zur Folge, die eine Ileusursache werden können. Besonders das Gebiet im Mesosigmabereich bleibt dabei „nackt", und man muß froh sein, den Beckenboden rekonstruieren zu können. Ich habe in solchen Fällen unter Schonung des linken Ureters die Bauchfellränder am linken Psoas vernäht, damit keine Taschen zurückblieben. Besonderes Augenmerk ist auf die Ileostomie zu richten. Jedes Einnähen des an sich sehr beweglichen Ileums hat einen hohen Prozentsatz von Ileusfällen zur Folge, die die Hauptkomplikation der Ileostomie überhaupt bilden. Wie ein am Nabel fixiertes *Meckel*sches Divertikel wirkt die mediane Ileostomie als Strang, sie ist deshalb abzulehnen. Aber auch die übliche rechtsseitige Ileostomie hat ihre Tücken.

1. Das Ileum ist mit dem Beckenbodenbauchfell oft so breit verwachsen, daß dieses „Ileumband" eine Strangulation verursachen kann. Es muß durchtrennt werden. Das Mesenterium des Ileums ist immer sehr viel kürzer als die freie Ileumschlinge. Ursache ist die starke Arteria ileocolica, die sich bei der Kolektomie nicht gleich zum Durchtrennen anbietet. Sie muß aber durchschnitten werden, und zwar knapp am Duodenum, da sie einen arteriomesenterialen Duodenalverschluß nach Einnähen des Ileums in einen rechtsseitigen Wechselschnitt aufrechterhalten kann. Das Ileum muß so in den rechten seitlichen Wechselschnitt eingenäht werden, daß keine Lücke zwischen Darm und der seitlichen Bauchwand bestehen bleibt. Eine Schnürnaht rafft das Retroperitoneum mit Mesoileum, ohne den Darm zu knicken. Wir nähen nach Verschluß der Bauchdecke das Ileum offen mit 4 Catgutknopfnähten an die Haut fest. So verwächst schnell Epithel mit Epithel — es gibt eine Lippenfistel und nie eine Stenose. Trotz dieser Vorsichtsmaßnahmen ist postoperativ die Ileussituation die Hauptkomplikation, sie ist jetzt zwar seltener, aber leider nicht ganz vermeidbar und hat dann oft keine mechanisch nachweisbaren Ursachen. Unsere Mortalität bei der Kolitis ist überwiegend diesem ganz akut auftretenden „Dünndarmileus" zuzuschreiben, dessen Ursache oft ungeklärt bleibt (Fall 5 u. 8).

Plötzlich, oft erst am 10. Tag, erbrechen die Patienten, die Ileostomie wird trocken und entleert um Stunden später dünnen Kot im Schwall, ein schwerer Kollaps, wie bei Dünndarmtorsionen, tritt auf, und manche Kranken erliegen dem akuten Ereignis, bei denen dann der Pathologe nichts Überzeugendes findet. Natürlich ist die oft gefundene „leichte" Peritonitis verständlich, eröffnet doch die Kolonexzision enorme Lymphgebiete. Aber das ist bei allen Patienten so, Abszesse sind jedoch selten. Gegen diese Komplikationen treten alle anderen postoperativen Schwierigkeiten in den Hintergrund. Bei solchem komplizierten Verlauf können alle Laborwerte normalisiert werden, und die Pat. sterben doch. Wir haben zuerst bald relaparotomiert, als wir noch immer nur den Strang suchten. Oft haben wir nichts gefunden, und die Patienten gesundeten, wir haben mit und ohne Antibiotika diese Zufälle erlebt. Im Durchschnitt hatten diese Leute nur eins gemeinsam, sie hatten alle eine schwere Kolitis.

Ein Beispiel: E. J., Fall 5, 24j. Frau. Kolitis seit der 2. Gravidität 1958 periodisch verlaufend. Ist seit Anfang 1960 nicht mehr arbeitsfähig. Subfebrile Temperaturen. Schlechter Allgemeinzustand. Kolektomie am 29. 4. 1960. Ileostomie. Die Darmtätigkeit kam am 2. Tag in Gang, sistierte aber dazwischen einige Stunden. Erbrechen ab 3. Tag. Normale Darmgeräusche. Dazwischen schwallartige diarrhoische Entleerungen (keine Antibiotika!). Erbrechen hält an. Am 10. Tag schwerer irriversibler Kollaps unter starken diarrhoischen Entleerungen. Körperkonstanten normal. Exitus letalis am 9. 5. 1960.

Sektion: Operationsgebiet o. B. Schwere nekrotisierende Ileojejunitis, die die Mukosa fast des ganzen Dünndarms zerstört hat.

Counsell und *Goligher* geben bei 60 Ileostomien diese Komplikation als „Ileusepisoden" 26mal an!

Bemerkenswert erscheint uns, daß im späteren Verlauf diese Ileusattacken nicht mehr auftreten. Wohl gibt es hier und da bei einer Stenose einen Subileus mit einer armdicken Hyperplasie des Ileums, das eigentümlicherweise bald gebundenen Kot produziert. Nach Wiederherstellung der Passage bildet sich diese Hyperplasie sofort zurück. Das akute lebensbedrohliche Ereignis kommt nur der postoperativen Phase zu.

Wie soll eine solche Ileostomie versorgt werden?

Die Voraussetzung für einen günstigen **Pelottensitz** ist die Lage des Bauchafters. Er darf nicht zu weit seitlich an die Spina iliaca und nicht zu tief an das Leistenband gelegt werden. Rund um die Ileostomieöffnung muß 5 cm gesunde, auch nicht durch eine Inzisionsnarbe beschädigte Haut zur Verfügung stehen. Da wir das Ileum immer offen und 1,5 cm überstehend einnähen, kommt es zu keiner Stenose, und der Darm überragt mit einem sanften Wulst das Niveau der Bauchwand. Da er innen festgenäht ist, kommt es auch zu keinem Prolaps mehr. Unter diesen Voraussetzungen kann bei gebundenem Kot ein durch einen Gürtel gehaltener Gummiring, über den ein abnehmbarer Plastikbeutel gebunden ist, seine Aufgabe ausgezeichnet erfüllen.

Die unglücklicheren Patienten mit einem Ileumafter, der oft dünnen Kot ausstößt, oder bei denen sich das Ileum etwas retrahiert hat, sind mit einem von *Rutzen* erfundenen aufklebbaren Gummibeutel besser daran. Leider sind in Deutschland die aufklebbaren billigen Zellophanbeutel nicht so wie in England zu kaufen. Dort sind die Ileostomieträger in „Associationes" organisiert, die den Operierten das Leben sehr erleichtern.

Ich fasse zusammen:

Das Schicksal der Kolitiskranken hängt sehr von der dauernden Beobachtung der Patienten ab. Bis heute ist bei einer immer größer werdenden gefährdeten Gruppe der rechtzeitige chirurgische Eingriff die einzige Möglichkeit, diese Patienten zu heilen. Die totale Kolektomie mit endgültiger Ileostomie ist die sicherste Methode. Sie ist heute technisch so entwickelt, daß der Eingriff eine sehr geringe Mortalität hat. Unsere Mißerfolge waren in keinem Fall der Operationstechnik zur Last zu legen.

Unsicherer sind die chirurgischen Ergebnisse bei der seltenen segmentären hohen Kolitis. Hier scheint im ersten Beginn eine Ileorektostomie mit subtotaler Kolektomie oft erfolgversprechend zu sein. Ich verweise aber auf unseren operierten rezidivierenden Fall 21, der heute Ulzera bis zum After ausgebildet hat, jedoch röntgenologisch nur segmentär erkrankt zu sein schien (auch Fall 26). *Stahlgren* und *Ferguson* berichten, daß sich bei 2 ihrer Kranken mit minimaler Rektumbeteiligung nach einer Ileostomie die Erscheinungen zurückbildeten. Andererseits gibt es viele Experten, die auch bei der segmentalen hohen Kolitis für eine endgültige Ileostomie plädieren. Diese Verfasser z. B. haben 136 Patienten operiert. 46 hatten eine Segmentkolitis (also eine hohe Kolitis). Bei 14 von diesen war das Rektum frei. 19 Kranke konnten nach den Ileorektostomien 1—19 Jahre verfolgt werden. 14 hatten keine Erscheinungen mehr. 2 mußten sich mit einer endgültigen Ileostomie abfinden. 6 Patienten mit einer linksseitigen Hemikolektomie, die einen günstigeren hohen Kolonafter bis zu 22 Jahren hatten, blieben gesund. Nach alledem kann wohl in allen Fällen zu einem Erhaltungsversuch geraten werden. So sicher wie die totale Kolektomie scheint er aber nicht zu sein.

Eine Übersicht über unser eigenes Hamburger Krankengut, in das wir auch unsere *Crohns*-disease-Fälle des Kolons mit aufgenommen haben, zeigt die Tabelle. Alle im Text ausführlich besprochenen Krankengeschichten sind aus diesem Material entnommen.

Leider ist heute noch der verstümmelndste Eingriff der beste. Die Operationsmortalität ist erfreulich gering geworden.

Ein Schrifttumsverzeichnis erscheint in den Sonderdrucken.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. F. Stelzner, Chirurg. Univ.-Klinik, Hamburg 20, Martinistr. 52.

DK 616.348 - 002 - 089

Aus der Kinderklinik der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg (Direktor: Prof. Dr. med. *L. Weingärtner*)

Zum augenblicklichen Stand der Kortikoidtherapie

unter besonderer Berücksichtigung des Kindesalters

von L. WEINGÄRTNER

(Schluß)

Wesentlich umstrittener ist die Frage der Kortikoidbehandlung **nephritischer Krankheitsbilder.** Zeitweise wurde sogar vor der Anwendung derartiger Präparate bei der Nephritis gewarnt. Vor allem fürchtete man eine Blutdrucksteigerung. Es hat sich aber gezeigt, daß auch bei der Nephritis oft ein günstiger Effekt erzielt werden kann (118, 119). Vor allem soll die Erythrozyturie schneller als üblich zurückgehen.

In der Hämatologie haben sich die Kortikoide rasch einen besonderen Platz erobert. Dies gilt vor allem für die Therapie der kindlichen **Leukämie.** Wenn wir heute gewisse Teilerfolge erzielt haben, so vor allem mit ihrer Hilfe. Über das therapeutische Vorgehen bei den Leukosen des Kindesalters bestehen, was die Reihenfolge und den Zeitpunkt des Einsatzes der Kortikoide anbelangt, zwischen den einzelnen Autoren Differenzen, aber es gibt niemand mehr, der auf den prinzipiellen Einsatz der Kortikoide verzichten möchte. Handelt es sich um einen Fall mit der für die kindlichen Formen meist typischen Leukopenie, so ist ein sofortiger Beginn der Therapie mit Kortikoiden nicht zu umgehen. In weniger akuten Fällen kann man zunächst Antimetaboliten oder Folsäureantagonisten benutzen. Zur Überbrückung, und um die Remissionen möglichst lange auszudehnen, können entweder kleine Erhaltungsdosen

Kortikoide oder die anderen schon genannten Präparate dienen. Bei sehr weit fortgeschrittenen Leukämien wird man u. U. von der üblichen Dosierung, 2—3 mg Prednison/kg Körpergewicht z. B., abgehen und höhere Dosen verwenden müssen. Leider aber kommt auch so der Augenblick, an dem die Kortikoide nicht mehr wirken und das tödliche Ende nicht mehr aufgehalten werden kann. Fest steht auf jeden Fall und wird immer wieder betont, daß sowohl die Überlebenszeiten wie das subjektive Wohlbefinden der schwerkranken Patienten von den Kortikoiden günstig beeinflußt werden (120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128). Allerdings gilt dies nur für akute Parablastenleukämien, da der Effekt der Kortikoide in einer Schutzwirkung auf die normalen Knochenmarkszellen und einer Hemmung der pathologischen Formen besteht. Je undifferenzierter ein Gewebe ist, um so besser spricht es an.

In diesem Zusammenhang sei kurz auf die Möglichkeit der Therapie sonstiger tumoröser Veränderungen hingewiesen. Vorübergehende Erfolge kann man z. B. beim *Abt-Letterer-Siwe* erzielen (129, 130, 131, 132). Auch zur allgemeinen Anregung bei anderen **malignen Tumoren** können die Kortikoide als Stimulans einer rein symptomatischen Therapie dienen.

Zahlreiche andere Bluterkrankungen werden teilweise durch die Kortikoide gebessert, teilweise sogar geheilt. Genannt seien u. a. hämolytische Krankheiten der Neugeborenen, so z. B. der **Morbus haemolyticus neonatorum,** bei denen die Kortikoide sich als Adjuvans zusammen mit der Austauschtransfusion als nützlich erweisen (133, 134, 135, 136). Verhütung des Kernikterus soll mittels Kortikoiden möglich sein, wobei sie eine Verringerung des Totalbilirubinwertes erzielen und einen inhibitorischen Effekt auf die Hyperhämolyse herbeiführen sollen (137, 138, 139). Neuere ausgedehnte Untersuchungen lassen allerdings gewisse Zweifel über die Berechtigung dieser Theorie aufkommen (140). Auch angeborene **hypoplastische Anämien** reagieren meist gut auf Kortikoide (141, 142, 143). Bei **erworbenen hämolytischen Anämien** zeigen die idiopathischen Formen eine bessere Beeinflussung als die symptomatischen, obwohl auch bei letzteren ein gewisser Effekt der Kortikoide manchmal nicht verkennbar ist (144, 145, 146). Immerhin muß vor allem mit Rezidiven gerechnet werden (147). **Idiopathische thrombozytopenische Purpurafälle** sollte man unbedingt zunächst längere Zeit mit Kortikoiden behandeln, bevor man sich zur Milzexstirpation entschließt, zumal man auch bei letzterer nicht ganz vor Rückfällen sicher ist (148). Die Kortikoide wirken dabei vorwiegend auf die Gefäße, führen aber keineswegs immer eine Vermehrung der zirkulierenden Thrombozyten herbei. Möglicherweise wird auch eine Antikörperwirkung auf die Plättchen abgeschwächt (149, 150). Vor und nach einer Splenektomie wird man auf alle Fälle Kortikoide geben. Versuche, die **Cooley-Anämie** mit Nebennierenrindenpräparaten zu behandeln, schlugen fehl (151, 152).

Die antiallergische Wirkung der Kortikoide macht man sich bei den verschiedensten Krankheitsbildern zunutze (153, 154, 155). So spielen im Kindesalter außer den schon erwähnten erworbenen hämolytischen Anämien noch eine Reihe anderer allergischer Erkrankungen eine Rolle. Insbesondere sind zahlreiche Versuche unternommen worden, das **Asthma bronchiale** auf diese Art und Weise zu beeinflussen (156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165). Aber ähnlich wie beim Erwachsenen (166, 167, 168, 169, 170, 171, 172) gelingt es meist nur, den akuten Zustand zum Abklingen zu bringen. Für schwere asthmatische Krankheitsbilder wie den Status asthmaticus können parenterale Gaben von Kortikoiden lebensrettend sein. Meist verschwinden die bedrohlichen Symptome schon nach 24—28 Stunden, manchmal wird Rückgang unter der Injektion beobachtet (7). Eine großangelegte Untersuchungsreihe des Med.Res.Counc. in England, bei der Kortikoide mit Plazebo bei Asthmapatienten verglichen wurden, fiel eindeutig zugunsten der ersteren aus (169, 170). Immer wieder aber wird betont, daß nach Unterschreiten einer bestimmten Dosis oder Absetzen der Medikamente die asthmatischen Symptome erneut in Erscheinung treten können. Eine derartige Behandlung besitzt daher in erster Linie den Wert einer Überbrückungstherapie, was aber in vielen Fällen schon von erheblicher Bedeutung sein kann. Vereinzelt muß man allerdings mit Mißerfolgen rechnen. Dabei hat sich herausgestellt, daß Patienten, bei denen eosinophile Leukozyten im Sputum nachweisbar waren, also die allergische Komponente im Vordergrund stand, besonders gut auf eine Kortikoidbehandlung reagierten (171). Über die Wirkung, durch die die Nebennierenrindenpräparate zum Erfolg führen, bestehen verschiedene Hypothesen. Nach der einen Auffassung antwortet die Nebennierenrinde auf den Streß des Asthmas mit einer Sekretionssteigerung. Vermutlich ist aber ihre Sekretionsleistung schon ungenügend, wenn der asthmatische Zustand längere Zeit andauert. Durch Zufuhr exogener Hormone kann dann der Asthmaanfall unterbrochen werden. Wahrscheinlich ist auch die Nebennierenrinde beim Asthmatiker primär etwas niedriger eingestellt (160). Nach einer zweiten Meinung entstehen aus der Antigen-Antikörper-Reaktion besondere Entzündungsstoffe, biogene Amine und proteolytische Enzyme. Hier sollen die Kortikoide angreifen und infolge ihres katabolen Effektes auf den Eiweißhaushalt und auf entsprechende Enzymsysteme eine Stoffwechseländerung bewirken (172). An weiteren allergischen Erkrankungen seien **Ekzem** (157, 162, 173, 174, 175, 176, 177, 178), **Heufieber** (179), **Periarteriitis nodosa** (180, 181, 182) sowie **eosinophiles Lungeninfiltrat** (183) erwähnt.

Außer den genannten Ekzempatienten gibt es noch eine Reihe anderer Hautaffektionen, bei denen Kortikoide angezeigt sein können. Hierher gehören der generalisierte **Lupus erythematodes,** die **Dermatomyositis** (184), die **Ichthyosis congenita** (185), die **Epidermolysis bullosa** (186), die **Sklerodermie** (187), der **Pemphigus acutus febrilis gravis** (188) und evtl. die **Erythrodermie.**

Als Ausdruck einer mesenchymalen Schwäche und einer noch mangelhaften Funktion des Kapillar-Endothel-Apparates neigen Neugeborene, manchmal aber auch schwerkranke ältere Säuglinge zu Ödemen. Als Folge davon kann es in Zusammenhang mit Untertemperaturen bei vorgeschädigten Kindern zum **Sklerödem** kommen. Auch Fälle mit Verhärtung der Haut ohne Ödem, die u. U. mit hohem Fieber einhergehen können, wurden beobachtet und als **Sklerem** bezeichnet. Beide Krankheitsbilder hatten früher eine absolut schlechte Prognose. Mit Kortikoiden konnten gute Erfolge erzielt werden (189, 190, 191).

In der ersten Zeit sehr umstritten war die Behandlung **tuberkulöser Krankheitsformen** mit Kortikoiden. Besonders fürchtete man eine Aktivierung tuberkulöser Herde im Sinne einer Exazerbation. Heute kann an der Berechtigung einer Kortikoidtherapie bestimmter Tuberkuloseformen kein Zweifel mehr bestehen. Dabei macht man sich vor allem den antiphlogistischen, vermutlich aber auch den antitoxischen Effekt der Kortikoide zunutze. Am auffälligsten dürfte die rasche Beeinflussung schwerer miliarer Streuungen sein. Hierdurch läßt sich eine schnelle Beseitigung Miliartuberkulose-bedingter Atemstörungen mit einem sofortigen Gewinn an Atemober-

fläche erzielen (192, 193). Dyspnoe und Zyanose können innerhalb weniger Tage verschwinden, und das Gefühl der Ateminsuffizienz kann unterdrückt werden (194, 195). Bei Patienten, die mit Kortikoiden behandelt wurden, sollen u. U. schon nach 14 Tagen röntgenologische Rückbildungen zu erkennen sein.

Auch für ein zweites lebensbedrohliches tuberkulöses Krankheitsbild, nämlich die Meningitis tuberculosa, haben sich die Kortikoide gut bewährt. Wenigen Autoren, die eine solche Behandlung mit Skepsis betrachten (196, 197, 198, 199), steht eine große Anzahl anderer Verfasser gegenüber, die über sehr günstige Ergebnisse berichten (200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 29). Vor allem wird immer wieder auf eine raschere Bewußtseinsaufhellung bei benommenen Patienten, auf eine schnellere Änderung der pathologischen Liquorwerte, auf eine Verhinderung der Liquorblockade, auf eine mögliche Vermeidung von Optikusschäden, auf eine rasche Hebung des Allgemeinbefindens, auf einen Rückgang pathologischer EEG-Veränderungen, auf die Unterdrückung tuberkulöser Endarteriitis und nicht zuletzt auf eine Senkung der Sterblichkeit hingewiesen. Dabei ist nach unseren eigenen Erfahrungen und auch denen anderer Autoren eine Kombination von intrathekalen Kortikoidgaben — hier eignen sich besonders Scherisolon und Solu-Decortin H — mit peroralen Kortikoiden erforderlich. Die intrathekale Therapie soll je nach Ansprechen des Patienten 7 bis 14 bis 21 Tage, zunächst täglich, nach einer Woche 2täglich mit etwa 10—15 mg pro Injektion vorgenommen werden. Peroral muß man die Kortikoide wenigstens 6—8 Wochen verabreichen.

Von sonstigen tuberkulösen Krankheitsbildern seien vor allem exsudative Formen genannt, wie Pleuritis exsudativa, Perikardergüsse sowie Peritonitis (217, 218, 219, 220, 221). Bei Anwendung von Kortikoiden ist mit einem rascheren Rückgang der tuberkulösen Ergüsse zu rechnen. Ob man eine lokale Behandlung durch Injektion von wasserlöslichen Präparaten vornehmen soll, hängt u. E. von der Schwere des Krankheitsbildes ab. Bei fortgeschrittenen bedrohlichen Fällen, z. B. einem stärkeren Perikarderguß, kann man aber ohne Bedenken davon Gebrauch machen. Je nach Alter des Kindes kommen 25—50 mg Prednisolonester in Frage.

An weiteren Möglichkeiten wird die Therapie tuberkulöser Lymphknotenveränderungen, vor allem auch bei intrathorakalen Prozessen empfohlen (222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229). Besonders im Zusammenhang mit aufgetretenen Atelektasen fordern namentlich französische Autoren den frühzeitigen Einsatz der Kortikoide (230, 231, 232). Im übrigen wird auch die lokale Injektion von Kortikoiden, vor allem in tuberkulöse Halslymphknoten propagiert. Günstige Beeinflussungen von vergrößerten tuberkulösen Lymphknoten lassen sich einwandfrei nachweisen. Wir selbst konnten bei verschiedenen Patienten einen raschen, röntgenologisch gut feststellbaren Erfolg konstatieren. Allerdings dürfte es sich hier in erster Linie um die Rückbildung unspezifischer Veränderungen handeln, wie sie bei der Tuberkulose durch perifokale Entzündungen gegeben sind. Nach Absetzen der Kortikoide kommt es aber meist rasch wieder zur erneuten Vergrößerung der Lymphknoten. Voraussetzung für eine sinnvolle Behandlung ist daher eine ausreichend lange Verabfolgung von Kortikoiden. Sie müssen in diesen Fällen mehrere Monate gegeben werden, um bei gleichzeitiger tuberkulostatischer Therapie auch das eigentliche tuberkulöse Gewebe zum Rückgang zu bringen. Wenn man bedenkt, daß ein Teil der länger bestehenden Atelektasen bleibende narbige Residuen hinterläßt, die eine Gefahr späterer Bronchiektasenbildung heraufbeschwören, so dürfte sich ein Versuch bei größeren atelektatischen Veränderungen empfehlen. Hat allerdings der Einbruch eines Lymphknotens in den Bronchus stattgefunden, wird vermutlich kein Erfolg mehr zu erzielen sein. Schon bestehende Indurationen werden erfahrungsgemäß nicht beeinflußt (233), und Bronchusveränderungen konnten in einer größeren Untersuchungsreihe von 113 Kindern mit Primärtuberkulose, bei denen 145 Bronchoskopien durchgeführt wurden, nicht sicher zum Rückgang gebracht werden (234). Wir glauben daher, wie auch andere Autoren (235), daß bei komplikationslosen Primärtuberkulosen eine Kortikoidbehandlung überflüssig ist. Das **Erythema nodosum**, das sich erfahrungsgemäß immer rasch und schnell zurückbildet, bedarf ebenfalls keiner Kortikoide.

Von sonstigen Erkrankungen, die der Tuberkulose nahestehen, muß noch auf den **Morbus Boeck** hingewiesen werden, bei dem unter gewissen Umständen ein günstiger Effekt erzielt werden kann (236). Infolge der häufigen Neigung dieser Krankheit zur Spontanheilung sollten jedoch die Nebennierenrindenpräparate nicht im ersten, sondern vor allem im zweiten Stadium eingesetzt werden. Ist es aber einmal im dritten Stadium zur Bildung stärkerer Fibrose gekommen, so kann man auch durch Kortikoide keine wesentliche Besserung mehr erreichen. Lediglich, wenn auch zu diesem Zeitpunkt noch proliferative Veränderungen bestehen, käme allenfalls eine derartige Therapie in Frage.

Von **Knochenerkrankungen** sei das eosinophile Granulom erwähnt, von dem vor allem sich Fälle mit multiplen Herdbildungen, die operativ nicht angegangen werden können, zur Kortikoidtherapie eignen (237, 238). Allerdings darf die Behandlung nicht nur kurz durchgeführt werden und muß über Monate gehen. Bei anderen Systemerkrankungen der Knochen, wie z. B. dem *Hand-Schüller-Christian*, kann wenigstens ein Versuch mit Kortikoiden gemacht werden. Ob eine Therapie des *Osgood-Schlatter* (239), einer Krankheit mit auf die Dauer gesehen guter Prognose, notwendig ist, muß von Fall zu Fall entschieden werden und hängt von der Stärke der Beschwerden ab. Im übrigen sollten intraartikuläre Injektionen von Kortikoiden nur bei abakteriellen Gelenkentzündungen angewandt werden, da sonst u. U. schwerwiegende Komplikationen und Reaktivierungen auftreten können (240).

Eine weitere Verwendung finden die Kortikoide bei den in den letzten Jahren häufiger beschriebenen Fällen von **Hypoglykämie** (241). Auch hier ist eine längere, oft über viele Monate dauernde Behandlung erforderlich, bei der man mit einer möglichst kleinen, gerade noch wirksamen Dosis arbeiten muß. Das prompte Ansprechen der Blutzuckerwerte, das Sistieren aufgetretener hypoglykämischer Krämpfe, die Besserung des Allgemeinbefindens konnten wir eindrucksvoll bei einem 2j. Mädchen beobachten (242).

Als bemerkenswert sei noch erwähnt, daß auch bei parasitären Krankheiten wie z. B. der **Trichinose** eine schnelle Besserung der zunächst bedrohlichen Krankheitserscheinungen gesehen wurde (243).

Von Krankheiten des Magen-Darm-Traktes sei noch auf die zwar seltene, aber meist ungünstig verlaufende **Colitis ulcerosa** hingewiesen. Sie läßt sich durch Kortikoide oft zur Abheilung bringen, wobei der lokalen Therapie durch Rektal-Dauertropf der Vorzug zu geben ist (244).

Eine besondere Beachtung verdient die **Notfalltherapie** mittels Kortikoiden. Ein Teil der hier in Frage kommenden Krankheitsbilder wurde schon besprochen. Es seien aber nochmals kurz zusammenhängend die wichtigsten derartigen Indikationen aufgeführt. In Frage kommen: Schockzustände verschiedenster Art, vor allem auch nach Verbrühungen oder Verbrennungen, Status asthmaticus, Pseudokrupp und ähnliche Krank-

heitsbilder, wie die Epiglottis phlegmonosa acutissima, ausgedehnte septische Prozesse, azetonämisches Erbrechen, Säuglingstoxikosen, hyperakute Infektionskrankheiten, heftig verlaufende allergische Krankheiten sowie Blutkrankheiten verschiedenster Genese (245, 246, 247, 248, 249, 7). Bei allen diesen akuten Erkrankungen empfiehlt sich eine Einleitung der Therapie durch parenterale, am besten intravenöse Kortikoidgaben. Dabei ist die Verträglichkeit einer derartigen Medikation nach unseren Erfahrungen sehr gut, so daß man weder mit Blutdruckänderungen noch Pulsbeeinflussungen zu rechnen hat. In letzter Zeit sollen sich für die Notfalltherapie besonders parenteral applizierte Dexamethasonester bewährt haben (250).

Die **Dosierung** der Kortikoide soll möglichst individuell erfolgen, wenn auch gewisse Richtlinien dabei zu beachten sind (s. T. 3). So wird man bei lebensbedrohlichen Streß-Situationen mit Maximaldosen beginnen und von der parenteralen Kortikoidbehandlung Gebrauch machen. Das Absetzen der Kortikoide soll möglichst langsam erfolgen, wobei man zuerst die Nachtdosis reduziert, später die Abenddosis. Am längsten soll die Morgendosis zwischen 8 und 10 Uhr verabfolgt werden, da dies die Zeit der geringsten Hormon-Eigenproduktion ist (251). Bei länger dauernder Therapie chronischer Krankheiten mit Minimaldosen wird man am besten eine einzige Kortikoidgabe in den frühen Vormittagsstunden verabreichen. Man kann selbstverständlich auch eine intermittierende ACTH-Therapie vor Beendigung der Kortikoidmedikation vornehmen. Über ihren Wert sind allerdings die Meinungen geteilt, und im allgemeinen erholt die Nebennierenrinde sich auch ohne diese Aktivierung durch ACTH.

Wie bei vielen eingreifenden Medikamenten, die über längere Zeit gegeben werden müssen, kann es auch bei den Kortikoiden zu **Schädigungen** kommen (s. auch Tab. 2). Von den selbst bei den neueren Präparaten meist früher oder später auftretenden Pseudo-*Cushing* und einer eventuellen Akne soll hier nicht die Rede sein. Sie sind harmloser Natur und verschwinden nach Absetzen der Medikation allmählich wieder. Ernster zu werten sind eine Reihe anderer unerwünschter Vorkommnisse, die u. U. den Tod des Patienten zur Folge haben können. So wird von den verschiedensten Autoren über den bösartigen Verlauf von **Varizellen** berichtet, wenn die betr. Kinder zu diesem Zeitpunkt gerade Nebennierenrindenpräparate erhielten. Derartige Varizellen verliefen meist unter einem Bilde, das an eine echte Variola erinnerte und große, manchmal hämorrhagische Blasen aufwies (252, 253, 254, 255, 256, 257). Über die Verschlechterung von **Herpes zoster** wird ebenfalls

Tabelle 4. Zur Indikation der Kortikoide

Unbedingt zu empfehlen	Bedingt zu empfehlen	Fraglich erforderlich
*Addison*sche Krankheit	Miliartuberkulose	Poliomyelitis
Adrenogenitales Syndrom	Exsudative tuberkulöse Krankheitsbilder	Muskeldystrophie
Septische Prozesse der NNR (*Waterhouse-Friderichsen*)	Tuberkulöse Lymphknotenveränderungen	Maligne Tumoren verschiedener Ätiologie
Schockzustände (insbesondere Verbrühungen, Verbrennungen)	Morbus *Boeck*	*Cooley*-Anämie
Verätzungen der Speiseröhre	Schwere Infektionen	Erythrodermie
Status asthmaticus	Typhus	Erythema nodosum
Meningitis tuberculosa	Diphtherie	*Hand-Schüller-Christian*
Meningitis, eitrige	Keuchhustenenzephalose	*Schlatter*
Pseudokrupp	Masernenzephalose	Kernikterusverhütung
Abszedierende Pneumonie	Interstitielle Pneumonie	
Krankheiten des rheumatischen Formenkreises mit Ausnahme von Chorea minor.	Hepatitis infectiosa	
Genuine Nephrose	Infektiöse Mononukleose	
Parablastenleukämie	Virusenzephalitiden	
Blitz-, Nick- und Salaam-Krämpfe	Operationen	
Sklerödem und Sklerem	Vergiftungen	
Colitis ulcerosa	Bronchopneumonie im frühen Kindesalter	
Idiopathische thrombopenische Purpura	Bronchiolitis	
Hypoglykämie, idiopathische	Lungeninfiltrat, eosinophiles	
Pemphigus acutus febrilis gravis	Asthma bronchiale	
Perikarditis, eitrige	Schädeltraumen	
	Guillain-Barré	
	Fazialisparese	
	Chorea minor	
	Ekzem	
	Heufieber	
	Periarteriitis nodosa	
	Säuglingstoxikose	
	Azetonämisches Erbrechen	
	Nephritis mit nephrotischem Einschlag	
	Glomerulo-Nephritis	
	Morbus haemolyticus neonatorum	
	Hypoplastische Anämien	
	Lupus erythematodes	
	Dermatomyositis	
	Ichthyosis congenita	
	Epidermolysis bullosa	
	Sklerodermie	
	Eosinophiles Granulom	
	Trichinose	

berichtet. Eine bemerkenswerte Beobachtung stellt das Auftreten von teilweise sehr schwer verlaufenden **interstitiellen Pneumonien** bei älteren mit Prednison behandelten Kindern dar (258). Nicht minder unangenehm kann die unerwartete Entstehung eines Ulcus ventriculi oder duodeni sein (259, 260, 261, 262, 263, 264). Dabei verläuft die **Ulkusbildung** zunächst meist latent und asymptomatisch und wird erst durch eine Blutung manifest. Histologisch findet man ausgeprägte Nekrosen mit geringer peripherer Gewebsreaktion. Die Tendenz zur Hämorrhagie und Perforation wird leider infolge entzündungswidriger und analgetischer Wirkung der Kortikoide oft verschleiert. Ob Prednison mehr zur Ulkusbildung neigt als Cortison, wie dies von einigen Autoren angenommen wird, steht noch nicht sicher fest. Eingehende Untersuchungen von 2600 Fällen, die laufend röntgenologisch kontrolliert wurden, zeigten in 4% Ulzera (264). Ihre Entwicklung war von der Höhe der Dosis abhängig. Wir selbst konnten einen eigenen, sehr bedauernswerten Fall beobachten.

M. R., 11 Jahre, weibl., Krbl. Nr. 723/59.

Es handelte sich um ein 11j. Mädchen mit einer Streptokokkensepsis. Das Kind war wegen Schmerzen in Hand-, Ellenbogen- und Hüftgelenk links, einer stark beschleunigten Senkung von 61/100 mm, einem sehr hohen Antistreptolysintiter von 3200 E und in der Blutkultur nachgewiesenen hämolytischen Streptokokken in klinische Behandlung gekommen. Die Therapie wurde zunächst mit Penicillin, Pyramidon und Prednison durchgeführt. Das letztgenannte Mittel konnte nach 44 Tagen wiederum abgesetzt werden. Da 4 Wochen später erneute Beschwerden im linken Handgelenk auftraten, mehrere Blutkulturen aber steril gewesen waren, wurden die Gelenkerscheinungen im Sine einer rheumatischen Infektion gedeutet und es erfolgte nochmals eine Prednisontherapie in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht. Nach einer Periode von 24 Tagen, während der nicht die geringsten Symptome von Seiten des Magen-Darm-Kanals bemerkt wurden, kam es ganz plötzlich zu profusem Bluterbrechen, dem das Kind nach wenigen Stunden trotz aller Bemühungen erlag. Die Sektion ergab eine ältere, z. T. granulierende Entzündung im linken Hüftgelenk sowie eine Sinusitis maxillaris, möglicherweise der Ausgangspunkt für das septische Geschehen. Weiterhin aber fanden sich multiple Magenulzera sowie ein pfenniggroßes Duodenalulkus, das zur Arrosion der Art. gastro-duodenalis geführt hatte. Durch den letztgenannten Vorgang war der Tod infolge akuten Verblutungskollapses eingetreten.

Außer diesen so bedrohlichen Zwischenfällen wird noch über eine Reihe anderer Schädigungsmöglichkeiten berichtet. So werden genannt: Kopfschmerzen (265), psychische Erregungen (266, 267, 268, 269), EEG-Veränderungen (267), Krämpfe (270, 271), Hochdruck (272, 269, 263), eitrige Prozesse verschiedenster Art (273, 274, 275), Pankreasnekrose (276), Akne, Hirsutismus und Urtikaria (265, 260), Spontanfrakturen und Osteoporose (263, 277), Diabetes mellitus (265, 278). In manchen Fällen wird über besondere Beschwerden beim Absetzen der Kortikoide geklagt. Dabei werden Müdigkeit, Mattigkeit, Kopfschmerzen und schlechter Schlaf angegeben. Auch gibt es Rückfälle der Krankheitssymptome sowie das Auftreten von echten Nebennierenrindeninsuffizienzen, verbunden mit toxischen Reaktionen.

Die anfänglich befürchtete Unterdrückung der Antikörperproduktion (279) hat sich bei näherer Prüfung, wenn normale Dosierungen angewandt werden und die Sensibilisierung schon in Gang gekommen ist, nicht bestätigen lassen (3, 280, 182, 281).

Man muß sich immer vor Augen halten, daß die Kortikoide nur in den allerwenigsten Fällen, nämlich bei der eigentlichen Substitutionstherapie, ursächlich angreifen. Sonst dienen sie lediglich als Adjuvantien, die auf dem Umweg über den Eingriff in die verschiedensten lebenswichtigen Vorgänge des Organismus ihre Erfolge erzielen. Eine derartige Therapie muß von vornherein zweischneidig bleiben und ist immer nur unter Beachtung von Vorsichtsmaßregeln möglich. Dies ist u. a. ein Grund, warum die Kortikoide sich nur unter bestimmten Umständen, und dann ebenfalls bei ständiger Überwachung, ambulant anwenden lassen. Wenn heute auch zweifellos von den Nebennierenrindenpräparaten ein zu reichlicher Gebrauch gemacht wird, so kann doch an ihrer Wirksamkeit bei gezielter Indikation kein Zweifel mehr bestehen. Eine bis zu einem gewissen Grad subjektive Einordnung einzelner Krankheitsbilder für die Kortikoidbehandlung zeigt Tab. 4. Die zweckmäßige von der unzweckmäßigen Anwendung zu trennen, muß aber in noch weit größerem Maß, als bis jetzt geschehen, die Aufgabe der Zukunft sein.

Das Schrifttum erscheint mit den Sonderdrucken.

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. med. L. Weingärtner, Univ.-Kinderklinik, Halle/Saale, Leninstr. 17a.

DK 616 - 053.2 - 085.361.45

Aus der Med. Univ.-Klinik Erlangen (Direktor: Prof. Dr. med. *N. Henning*)

Über das neue Sulfonamid Sulfa-dimethyl-oxazol (Sulfuno®)

mit besonderer Berücksichtigung seiner Ausscheidung über die Galle

von G. GERNER

(Schluß)

III. Therapeutische Ergebnisse mit SDMO

Es wird über 101 Patienten berichtet, welchen zur Infektbekämpfung und prophylaktisch SDMO in Tablettenform und teilweise auch parenteral in einer Gesamtmenge von durchschnittlich 12 g innerhalb von 9 Tagen gegeben wurde.

In Einzelfällen erstreckte sich die Medikation über 25—30 Tage. 34 Kranke boten das Bild einer bakteriell bedingten Erkrankung der Gallenwege oder einer Bakteriocholie, bei 39 Patienten erfolgte die Chemotherapie wegen eines Harninfektes oder einer Besiedlung der Harnwege mit pathogenen Keimen.

Wegen bronchopulmonaler Infektionen wurde SDMO bei 15 Kranken angewendet, einmal erhielt eine Patientin wegen eines sehr hohen Toxoplasmose-Antikörpertiters das Präparat, und 12mal wurde es als Prophylaktikum gegen Infektionen gegeben. 60mal waren Bacterium coli oder koliforme Keime vorhanden, und zwar 50mal allein oder in Verbindung mit Enterokokken (6mal), Bacterium vulgare (3mal) und Staphylococcus albus (1mal). Weiter ließen sich Pneumokokken (3mal), Enterokokken (3mal), Staphylococcus aureus haemolyticus (1mal), Staphylococcus albus (1mal) sowie Enterokokken und Staphylococcus aureus haemolyticus (2mal) nachweisen. 19mal konnte kein Keimnachweis geführt werden. Bei 12 Kranken, die SDMO zur Infekt-Prophylaxe erhielten, konnten weder im Sputum noch im Urin pathogene Keime gefunden werden. Außer den Enterokokken wurden alle gezüchteten Erreger durch Sulfonamide in vitro gehemmt. Vereinzelt waren Kolistämme und Proteuskeime gegen verschiedene Breitband-Antibiotika resistent, so daß die Anwendung von SDMO absolut indiziert war.

a) Dosierung

SDMO stand uns als Tabletten zu 0,5 g und als 20%ige sterile Injektionslösung zur Verfügung. Unabhängig von Alter und Körpergewicht wurde die Therapie mit 2 g (4 Tabl.) — über 24 Stunden gleichmäßig verteilt — eingeleitet. In der Regel wurde am 2. Behandlungstage die Dosis auf zweimal 1 Tabl. reduziert, in den folgenden Behandlungstagen weiterhin 2mal 1 Tablette/die verabreicht. Bei der Chemotherapie von Gallenwegsinfektionen wurden meist am 3. und 6. Behandlungstage zusätzlich 2 g SDMO i.v. injiziert.

b) Verträglichkeit

Mit zwei Ausnahmen vertrugen die Kranken das Sulfonamid sehr gut.

Bei einer Patientin mußte die Chemotherapie wegen eines generalisierten skarlatiniformen Exanthems, welches auf eine allgemeine Sulfonamidallergie zu beziehen war, abgebrochen werden. Nachdem wir auf SDMO-Gabe verzichteten, klangen die Hauterscheinungen ohne besondere Therapie ab. Unter der Medikation klagte eine ältere Frau mit bioptisch-histologisch gesicherter Magenschleimhautentzündung über starke Appetithemmung. Da sie kurze Zeit nach Tabletteneinnahme mehrmals erbrach, mußte die Sulfonamidbehandlung abgesetzt werden.

Blutbildveränderungen, Blutungsneigung, toxische Nebenerscheinungen auf Leber und Niere wurden nicht beobachtet. Reststickstoff-Bestimmungen vor und nach der Applikation ließen keine Abweichung vom Normalen erkennen.

c) Die Bewertung der Wirksamkeit

von SDMO bei klinischer Anwendung erfolgte durch Beobachtung des Krankheitsverlaufes. Ein positiver Erfolg wurde angenommen, wenn eine schnelle Entfieberung, Besserung des Allgemeinbefindens und eine Rückbildung der klinischen Symptome vorlagen. Die Normalisierung des morphologischen Blutbildes, der blutchemischen Befunde sowie die Rückbildung entzündlich bedingter Veränderungen in Sputum, Galle und Urin und die Röntgensymptome wurden bewertet. In jedem Fall registrierten wir den Effekt von SDMO auf die vor der Therapie isolierte Bakterienflora. Bakteriologische Kontrolluntersuchungen erfolgten regelmäßig 1—2 Tage nach der letzten Einzelgabe.

Gallenwegsinfektionen

Bei 34 mit Oberbauchbeschwerden und z. T. mit fieberhaften Körpertemperaturen Erkrankten (13mal Cholecystitis acuta oder chron. rec., 7mal Cholangitis, 14mal Bakteriocholie) wurden 27 beschwerdefrei oder soweit gebessert, daß keine weitere Chemotherapie oder eine chirurgische Intervention erforderlich war. Die „Befundbesserung" bei den Fällen mit einer Bakteriocholie wurde vorwiegend an Hand des mikrobiologischen Kontrolltestes ausgesprochen.

19mal ließen sich in der Duodenalgalle oder Fistelgalle die Erreger beseitigen, 8mal wurden sie in ihrer Zahl signifikant reduziert. Vor allem wurde das klinische Bild einer Cholangitis bei 4 Patienten günstig beeinflußt. Auch die Erreger waren unter der SDMO-Anwendung und danach völlig verdrängt worden. Von 7 Kranken, die nach der Therapie weiterhin pathogene Keime in ungefähr gleicher Zahl in der Duodenalgalle aufwiesen, waren 2 frei von Entzündungssymptomen. Der Magensaft erwies sich bei ihnen auch nach Histaminreiz als anazid.

3 Kranke, die wegen einer Cholangitis in die Behandlungsserie einbezogen worden waren, wiesen keine klinische Besserung auf. 2mal wurde je ein Choledochusstein bei der Dar-

stellung der Gallenwege mit Biligrafin® gesehen. Bei einer Pat. mit Cirrhosis hepatis lag eine Cholelithiasis vor. Die Ursache für die negativen Behandlungserfolge war einerseits in einer Abflußbehinderung der Galle, andererseits in einer Ausscheidungsstörung der Leber zu suchen. Auch die restlichen 3 Patienten konnten trotz empfindlicher Entzündungserreger nicht gebessert werden. Das Cholezystogramm war bei ihnen nicht gelungen, ein Abschluß des Ductus cysticus war anzunehmen.

Harnwegsinfektionen

Folgende Infektionen des Harntraktes wurden behandelt: Akute und chronische Zystitis oder Zystopyelitis (19mal), Pyelitis, Pyelonephritis, Steinpyonephrose (6mal), Bakteriurie (14mal).

Aus den einzelnen Katheterurinen konnten dabei verschiedene pathogene Keime isoliert werden. 29mal waren es Bacterium coli-Stämme oder Populationen koliformer Keime allein oder in Verbindung mit Enterokokken (3mal), Proteus (1mal), Staphylococcus albus (2mal). 4mal gelang der Keimnachweis nicht. Bis auf die 3 Enterokokkenstämme lagen alle übrigen Bakterien im Sulfonamid-Wirkungsspektrum.

Nach der SDMO-Anwendung wurden 32 Kranke klinisch gebessert oder geheilt, wobei auch 32mal eine Bakterienfreiheit des Harns bzw. eine deutliche Reduktion der Erregerflora erzielt werden konnte. Für einen Keimwechsel nach der Therapie hatten wir in keinem Falle Anhaltspunkte.

32 günstige Ergebnisse stehen 7 Versagern gegenüber. Die Begleitentzündung der Harnblase einer Patientin mit einem Blasenpapillom in der Nähe der rechten Uretereinmündung konnte erst nach längerer antibiotischer Therapie beseitigt werden. Bacterium coli, Enterokokken und Staphylococcus aureus-Keime, die aus dem Harn von 2 Patientinnen mit einer Steinpyonephrose isoliert worden waren, ließen sich ebenfalls nicht verdrängen. Die Patienten wurden nach Exstirpation der erkrankten Niere beschwerdefrei. Bei einer jungen Frau, die wegen einer schweren hochfieberhaften Pyelonephritis in stationäre Behandlung kam, konnte erst unter Chloramphenicol-Therapie eine günstige Wendung des Krankheitsbildes erzielt werden. Bei den restlichen Versagern der Chemotherapie mit SDMO waren Abflußbehinderungen ursächlich verantwortlich. Einmal blieb eine Bakteriurie unbeeinflußt.

Entzündliche Erkrankungen der Respirationsorgane

Es wurden 15 Fälle behandelt: Bronchopneumonie, hypostatische Pneumonie, Infarktpneumonie 8mal; Bronchiektasien 3mal; eitrige Bronchitis 3mal; Bronchialtumor und Infekt 1mal.

In 10 Sputumproben verlief der Keimnachweis negativ. 3mal waren Pneumokokken, 1mal Staphylococcus aureus haemolyticus und 1mal Enterokokken beteiligt.

In dieser Gruppe fehlten absolute Therapieversager. Wenn auch bei einer Patientin mit einem chronischen Cor pulmonale und einer eitrigen Begleitbronchitis die Erreger (Staphylococcus aureus haemolyticus) aus dem Sputum nicht verdrängt werden konnten, so bildeten sich doch die subfebrilen Temperaturen und die Auswurfmengen deutlich zurück. Bei zwei weiteren, nicht optimal zu beeinflussenden Infekten lagen primäre bzw. sekundäre Bronchiektasien zugrunde. Bei einer Leberkranken mit Bronchiektasien ließen sich nach 14tägiger Behandlung mit SDMO die vor der Therapie isolierten Pneumokokken im Sputum nicht mehr nachweisen. Parallel erfolgte ein Rückgang der Sputummenge sowie eine Normalisierung der Körpertemperaturen und die Rückbildung der stark beschleunigten BKS sowie eine Besserung des Allgemeinzustands. Bei 2 weiteren nicht optimal zu beeinflussenden Infektionen handelte es sich ebenfalls um sekundäre Bronchiektasien.

Prophylaktische Gabe von SDMO

Nach Beendigung der Behandlung mit Antibiotika wurde bei 9 Kranken zur Pneumonieprophylaxe SDMO über 14 Tage gegeben. Desgleichen erhielten 3 Patientinnen, die wegen einer sekundär chronischen Polyarthritis mit Glukokortikoiden und Penicillin behandelt worden waren, im Anschluß SDMO mit gutem Erfolg.

Unter der SDMO-Therapie schloß sich eine posttraumatisch entstandene Liquorfistel, ohne daß während des Behandlungszeitraumes und danach subfebrile Temperaturen aufgetreten waren.

Die Rückbildung eines Antikörpertiters im Serofarbtest bei einer Patientin mit Toxoplasmoseinfektion von 1:64 000 auf 1:16 000 kann vielleicht der 12tägigen Therapie von täglich 2 g SDMO zugeschrieben werden.

Diskussion

Die bakteriostatische Wirksamkeit des 2-p-Amino-benzolsulfonamido-4,5-dimethyl-oxazol (Sulfa-dimethyl-oxazol) in vitro gegenüber häufigen bakteriellen Entzündungserregern entspricht der Aktivität von 3 vergleichsweise geprüften lang wirkenden Sulfonamiden.

Unterschiedliche Resultate, die bei der Testung von verschiedenen Populationen der Pseudomonas aeruginosa und des Staphylococcus aureus haemolyticus ermittelt wurden, bedürfen einer statistischen Sicherung an einem größeren Untersuchungsmaterial.

Nicht nur die günstigen therapeutischen Ergebnisse bei der Behandlung der Streptokokkensepsis der weißen Maus, sondern vor allem die starke Konzentration von SDMO in der Galle beim Hunde waren für uns Anlaß, experimentelle und klinische Untersuchungen beim Menschen zu unternehmen.

Unsere Prüfung galt dabei der Konzentrationsbestimmung des Sulfonamids in verschiedenen Körperflüssigkeiten des Menschen nach oraler und parenteraler Applikation sowie der Gewebsdiffusion beim Kaninchen. In den Vordergrund wurden die Messungen der Sulfonamidkonzentrationen in der Duodenal-, Fistel- und Blasengalle gerückt.

Zur Duodenalsondierung zogen wir vorwiegend solche Patienten heran, die entweder cholezystektomiert waren oder deren Gallenblase die Speicherungs- und Entleerungsfunktion verloren hatte. Dadurch schalteten wir den unkontrollierbaren Zufluß von Blasengalle zur Untersuchungsprobe aus.

Es zeigte sich, daß eine einmalige intravenöse Injektion von 2 g SDMO über 24 Stunden bakteriostatisch wirksame Serumspiegel erzeugt. Infolge einer raschen Resorption aus dem Magen-Darmkanal können innerhalb weniger Stunden bei oraler Gabe des Sulfonamids therapeutisch ausreichende Blut- und Serumkonzentrationen erzielt werden.

Werden am ersten Behandlungstage 2mal 1 g SDMO (je 2 Tabletten) und in den nächstfolgenden Tagen 2mal 0,5 g (je 1 Tablette) im 12-Stunden-Rhythmus gereicht, so gelingt es, die Serumspiegel von SDMO auf Werten zu halten, die sich therapeutisch als ausreichend erweisen. Durch vergleichende Serum- und Vollblutanalysen ergab sich, daß SDMO in der angeführten Dosierung nicht an die Blutkörperchen gebunden ist oder in diese eindringt.

Erfahrungsgemäß läßt sich aus den Blutspiegeln eines Sulfonamids nicht ohne weiteres auf eine günstige therapeutische Wirkung schließen, zumal neuere Untersuchungen ergeben

haben (8), daß hohe Serumspiegel keineswegs ein Garant für hohe Gewebekonzentration sind.

Die Gewebepenetration eines Sulfonamids findet zudem weniger ihren Ausdruck in absoluten Werten als vielmehr im Verhältnis der Gewebe zur Serumkonzentration (Verteilungsquotient). *Domagk* verlangt von einem Sulfonamid, daß es mindestens einen Verteilungsquotienten aufweist, der zwischen 0,3—0,7 liegt (9). Von SDMO wird nach den vorliegenden experimentellen Analysen diese Forderung sowohl bei oraler als auch bei parenteraler Anwendung erfüllt.

Wir fanden, daß der Verteilungsquotient mit wenigen Ausnahmen nicht von der Zeit zwischen Medikation und Gewebsentnahme abhängt. Intravenös und oral appliziertes SDMO diffundiert sehr schnell in gut durchblutete parenchymatöse Organe. Dort wird es einerseits in die Exkretionsflüssigkeit ausgeschieden, oder es strömt in die Blutbahn wieder zurück. Da die Verteilungsquotienten nach einmaliger intravenöser Gabe und nach mehrfacher oraler oder parenteraler Applikation keine gröberen Abweichungen untereinander aufweisen, kann auch keine Kumulation angenommen werden. Eine lang anhaltende SDMO-Spiegelüberhöhung im Serum erfolgt nicht. Das zur normalen Dauerdosierung zusätzlich gegebene Sulfonamid (z. B. 2 g i.v.) wird innerhalb 48 Stunden mit dem Harn wieder ausgeschieden. Die SDMO-Leberschranke fanden wir sehr niedrig. Da die Resorption dieses Sulfonamids schnell erfolgt, ist bei oraler Medikation ebenfalls mit hohen Organspiegeln in der Leber zu rechnen. Dies spiegelt sich in den therapeutisch sicher wirksamen Sulfonamidkonzentrationen wider, die in der Galle von Lebergesunden und Leberkranken gemessen werden konnten.

Die geringere Sulfonamidazetylierung bei Leberkranken ist dabei als Ausdruck einer Parenchymschädigung zu werten.

Im Mittelpunkt der Transazetylierung steht das Koenzym-A in seiner Funktion als Koferment. Da das Ferment zum Großteil in den Mitochondrien des Leberparenchyms lokalisiert ist, spielt sich der Vorgang der Azetylierung vorwiegend in der Leber ab.

Insbesondere scheint unseres Erachtens das in der Galle gefundene Azetylierungsprodukt fast ausschließlich aus der Leber zu stammen. Wir nehmen an, daß die Höhe der Azetylierungsrate weiterhin von der Verweildauer des Sulfonamids in der Leberzelle abhängig ist 7 Untersuchungen bei Patienten mit Cholostase ergaben, daß in der Duodenalgalle das SDMO fast zu 50% in azetylierter Form vorlag. Da auch der freie Sulfonamidanteil nach Dauermedikation und zusätzlicher Zufuhr von 2 g Sulfonamid intravenös gegenüber Vergleichspersonen erhöht ist und die Abgabe in die Galle offenbar etwas verzögert erfolgt, kann bei Patienten mit einer Gallestauung eine Kumulation des Sulfonamids in der Leber auftreten. Irgendwelche Folgen auf das Parenchym bei diesen Patienten, die wiederholt SDMO injiziert oder oral bekommen hatten, konnten wir weder mit Hilfe der Funktionsdiagnostik noch bei bioptischer Kontrolle des histologischen Leberbefundes sehen.

Ein hoher Gallespiegel läßt sich schneller erzielen, wenn zur Normdosierung jeden dritten Tag 2 g SDMO intravenös zusätzlich verabfolgt werden. In einer funktionstüchtigen Gallenblase erfolgt aktiv eine Konzentrationsanreicherung des Sulfonamids. Diese experimentelle Erfahrung nutzten wir bei der Therapie bakterieller Gallenwegsinfektion aus und erzielten bei 27 von 34 Kranken objektivierbare Erfolge. Die günstigen therapeutischen Ergebnisse bei 4 Kranken mit bakterieller Cholangitis sind besonders hervorzuheben. Nach der SDMO-Anwendung wurden 32 von 39 Kranken mit Harnwegsinfektionen oder einer Bakteriurie klinisch geheilt oder so gebessert, daß auf eine weitere Chemotherapie verzichtet werden konnte. Besonders günstig verlief die Behandlung mit SDMO bei 15 Kranken, die an Entzündungen der Respirationsorgane litten.

Für einen großen Teil der negativen Behandlungsergebnisse ist der Grund in pathologisch-anatomischen Gegebenheiten zu suchen. Dieses trifft für Gallenwegsinfektionen und Harnwegsinfektionen zu, wo mechanische Abflußbehinderungen (Choledochusstein, Nierenbeckenausgußstein usw.) nicht zu unterschätzende Hindernisse für die Diffusion des Chemotherapeutikums darstellten.

Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit SDMO muß die Empfindlichkeitsprüfung der Krankheitserreger gegen Sulfonamide sowie die angeführte Dosierung gefordert werden. Auf Grund des günstigen Wirkungsspektrums auf häufige Erreger von Gallenwegsinfektion und idealer Ausscheidungsverhältnisse durch die Leber, ist die neue Verbindung besonders zur Behandlung von Gallenwegsinfektionen geeignet. Wegen seiner relativ raschen Eliminierung über die Niere werden bakteriostatische Harnspiegel erzielt, die wiederum bei der Bekämpfung von Zystitis, Zystopyelitis sich als günstig erweisen. Im Harn erscheint neben SDMO auch Azetyl-SDMO und Sulfanilamid. Das „Azetyl"-SDMO stellt also eine Mischung unterschiedlich gebundenen Sulfonamids dar. Die Vielzahl der Substanzen erhöht die Gesamtlöslichkeit, so daß es zu keiner Auskristallisierung in den Tubuli der Niere kommt.

Die bekannte günstige Wirkung von Sulfonamiden bei bronchopulmonalen Infekten fanden wir auch bei der Anwendung von SDMO bestätigt, weiterhin die Eignung von SDMO als Prophylaktikum gegen bakterielle Infektionen.

Herrn Dr. med. *F. Legler*, Direktor der Staatl. Bakt. Untersuchungsanstalt Erlangen, wird für die Überlassung von Bakterienstämmen gedankt.

Schrifttum: 1. Deininger, R. u. Gutbrod, H.: Arzneimittel-Forsch., 10 (1960), H. 8. — 2. Legler, F. u. Gerner, G.: Münch. med. Wschr., 99 (1957), S. 1255. — 3. Krebs, K. G. u. Franke, H.: Klin. Wschr., 18 (1939), S. 1248. — 4. v. Bruck, C. G., Delfs, F. M., Serick, E. u. Wolf, V.: Arzneimittel-Forsch., 10 (1960), H. 8. — 5. Hinz, W.: Arzneimittel-Forsch., 10 (1960), H 8. — 6. Legler, F. u. Gerner, G.: Arzneimittel-Forsch., 9 (1959), S 212. — 7. Gerner, G. u Fischer, W.: Gastroent. Suppl. ad., 90 (1958), S. 109. — 8. Domagk, G.: Münch. med. Wschr., 100 (1958), S. 17. — 9. Domagk, G. u. Hegler, K.: Chemotherapie bakt. Infektionen. Verlag Hirzel, Leipzig (1944).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. G. Gerner, Erlangen, Med. Univ.-Klinik, Krankenhausstr. 12.

DK 615.778.25 - 034 : 616.36 - 008.8

Aus der Universitäts-Kinderklinik Würzburg (Direktor: Prof. Dr. med. *J. Ströder*)

Das rachitische Kind*)

von J. STRÖDER, H. ZEISEL u. E. MÜLLER

Zusammenfassung: Es werden Klinik, Pathogenese, Ätiologie, Therapie und Prophylaxe der Vitamin D-Mangel-Rachitis dargestellt. „Die Schwesterkrankheit der Rachitis" — Spasmophilie = rachitogene Tetanie — wird abgehandelt und das therapeutische Vorgehen dabei aufgezeigt. — Auch die Vitamin D-Intoxikation wird besprochen. — Die atypischen Rachitisformen werden skizziert.

Summary: Symptoms, pathogenesis, etiology, therapy, and prophylaxis of rickets due to vitamin D insufficiency are described. "The sister disease of rickets" — spasmophilia = rachitogene tetany — is treated, and therapeutic measures are shown. — Vitamin D intoxication is also discussed. — The atypical forms of rickets are outlined.

Résumé: Les auteurs exposent la clinique, la pathogénie, l'étiologie, la thérapeutique et la prophylaxie du rachtisme dû à la carence vitaminique D. Ils se penchent sur « la maladie-sœur du rachitisme » — spasmophilie = tétanie rachitogène — et exposent la thérapeutique qu'il convient d'instituer. — De même, ils discutent l'intoxication par la vitamine D. — Suit un bref aperçu des formes de rachitisme atypiques.

Begriffsbestimmung

Die Rachitis ist eine Stoffwechselstörung, deren Auswirkungen an verschiedenen Geweben anzutreffen sind. Sie sind am deutlichsten klinisch und gegebenenfalls röntgenologisch am Skelettsystem festzustellen (evolutive Osteodystrophie: *Rominger*). Liegen solche (evtl. bioptisch gesichert) vor und werden die charakteristischen biochemischen Veränderungen (s. u.) im Serum gefunden, dann hat man es mit einer floriden Rachitis zu tun. Ist die Krankheit abgeheilt — Rachitis peracta —, dann sehen wir Defektzustände (mehr oder minder ausgeprägter Natur) auch wieder vor allem im Bereich des Skelettes (Verbiegungen, Deformierungen, evtl. kombiniert mit Minderwuchs).

Historisches

Schon im klassischen Altertum müssen rachitische Verbiegungen bekannt gewesen sein. Ihre richtige Zuordnung und die Krankheitsbezeichnung erfolgten aber erst viel später.

Im Mittelalter waren die Manifestationen so häufig, daß man sie gar nicht mehr als Krankheit empfand. So zeigen Bilder aus dieser Zeit das Jesuskind häufig mit rachitischen Erscheinungen *(Demoll)*.

Die ersten und sehr genauen Krankheitsbeschreibungen erfolgen im 17. Jahrhundert durch *H. Wistler* (1645) und *Bootius* (1649). Seit der klassischen Beschreibung durch *Glisson* (1650) gibt es in Volksmund und Schrifttum eine „Englische Krankheit". Es ist nicht zufällig, daß in dieser Zeit die Umstellung des bis dahin vorwiegend landwirtschaftlichen Englands zum neuzeitlichen Industrie- und Handelsstaat beginnt. Mit der Zunahme der Industrialisierung in fast allen Ländern zwischen dem 40. und 60. Breitengrad nimmt auch die Ausdehnung der Krankheit bedeutend zu und hundert Jahre später gibt es kaum mehr einen Ort in Europa, an dem die „Englische Krankheit" noch unbekannt ist. — Neue interessante, medizin-historische Angaben über die Rachitis hat in letzter Zeit *Püschel* gegeben.

Bei ausreichender Ernährung, gesunder Lebensweise (in Licht, Luft und Sonne) sowie planmäßiger Rachitisprophylaxe — alles Faktoren, die in zivilisierten Ländern zu realisieren sind — kommt das Vollbild der Krankheit selten zur Beobachtung. Leichte Krankheitserscheinungen sehen aber praktizierende Ärzte und Kinderkliniker auch jetzt noch so häufig — beispielsweise *Rominger-Roemer* 1953/54 bei nicht weniger als $1/3$ der in Kiel geborenen Säuglinge —, daß eine gründliche Kenntnis der ätiologischen und pathogenetischen Voraussetzungen sowie der Prophylaxe und Therapie dieser Krankheit dringend notwendig ist. In Katastrophenzeiten, in denen die Lebensumstände prädestinierter Altersklassen erschwert sind und in denen eine systematische Prophylaxe durchbrochen wird, gehören schwere Rachitisformen nicht zu den Raritäten in den ärztlichen Ordinationen.

Solche besonders schwere Formen sieht man auch dort, wo im Organismus eine besondere abnorme Situation vorliegt und wo die sonst ausreichenden Verhütungsmaßnahmen aus bestimmten Gründen unzureichend sein müssen (s. Abschnitt atypische Rachitis).

Klinik der Rachitis

Die **Symptome** der Krankheit werden besser verständlich, wenn man sich aus der allerdings noch keineswegs absolut durchsichtigen Pathogenese zunächst folgende wichtige Tatsachen vor Augen hält:

Nach den Auffassungen von *Albright* ist die Kalziumresorption im Darm unzureichend. Ein Abfall des Serum-Kalziums wird durch die kompensatorisch gesteigerte Tätigkeit der Parathyreoidea verhindert. Bei Überfunktion dieses Organs sinkt allerdings das anorganische Phosphat im Serum ab, denn es geht im Harn — bei verminderter Rückresorption im Tubulus — zu Verlust.

Zur Aufrechterhaltung einer offenbar höchst wichtigen Funktion opfert der wachsende Organismus, wenn nicht anders möglich und soweit nötig, eine bestimmte Struktur. Das ist in

*) Fortbildungsaufsatz auf Wunsch der Schriftleitung.

diesem Falle diejenige des Knochens. Die reaktiv überaktive Nebenschilddrüsentätigkeit bewirkt, daß der Ca-Gehalt des Serums „noch einigermaßen" *(Rominger)* erhalten bleibt und mit 10 mg% normal oder höchstens wenig vermindert ist. Die anorganischen Serumphosphate sind unter 6 mg% abgefallen. Als Folge gesteigerter Osteoblastentätigkeit ist die Menge der alkalischen Serumphosphatase (normal 5—10 *Bodansky*-Einheiten) unter Umständen auf 60 oder mehr *Bodansky*-Einheiten erhöht. Es kommt zur Ausbildung eines zwar knochenähnlichen („Osteoid"), aber in funktioneller Hinsicht minderwertigen „Knochen"-Gewebes. Der Zitratgehalt im Serum ist von normal 3—4 auf 1—2 mg% erniedrigt. Es besteht eine metabolische Azidose. Infolge Zersetzung der deswegen mit dem Harn in großer Menge ausgeschiedenen Ammoniumsalze entströmt den Windeln ein charakteristischer „Armeleutegeruch".

Schon die blutchemischen Veränderungen von Kalzium und Phosphat erheben die Rachitis in den Rang einer Allgemeinerkrankung, wie das die alten, aber sehr gründlich beobachtenden und besonders nachdenklichen Ärzte schon immer behauptet haben. Daran ändert nichts, daß sich die strukturellen Folgen vorzüglich an einem normalerweise besonders mineralreichen Gewebe auswirken, nämlich demjenigen des Bewegungsapparates.

Am Knochen, z. B. den langen Röhrenknochen, unterbleibt die Mineralisierung, d. h. die Verkalkung der präparatorischen Verkalkungszone des Knorpels (rachitische Metaphyse) und der organischen Grundsubstanz des Knochens. Und das, weil — wie bereits gesagt — der Kalziumspiegel des Blutes aufrechterhalten werden muß. Solche mineralarmen — malazischen — Knochen können wegen ihrer Weichheit leicht verbiegen. Die Folgen der rachitischen Osteopathie sind rachitische Wachstumsanomalien sowie das rachitische Krüppeltum. Solche Deformierungen sieht man an den Röhrenknochen, besonders denjenigen der unteren Extremitäten (rachitische X- und O-Beine, rachitischer Plattfuß). Das rachitische Becken kann später zu einem ernsthaften Geburtshindernis und Ursache geburtstraumatischer Schädigung des Kindes werden. — Daß die Wachstumsmöglichkeiten des minderwertigen Knochengewebes begrenzt sind, ist klar, und der rachitische Minderwuchs früherer Jahrzehnte wird daraus verständlich.

Von der Rachitis werden solche Kinder am häufigsten betroffen, deren Wachstumstendenzen besonders groß sind. Daher ist die Frühgeborenenrachitis so gut wie obligat, und dystrophische Säuglinge erkranken selten. Nach dem letzten Krieg sah allerdings *Borcherding* auch bei Dystrophikern mehrfach Rachitis.

Eine klinisch wichtige Wachstumsstörung ist der verspätete Schluß der großen Fontanelle. Auch der Durchbruch der sonst normalen Milchzähne kann verzögert sein. Wie *Bossert* haben aber auch wir „den Eindruck, daß man gerade in der Pathologie der Zähne mit der Rachitisdiagnose zu freigebig ist". Die Knochenweichheit des Schädels (Kraniotabes) läßt sich durch Fingerkuppendruck auf das bisweilen pergamentdünne und daher leicht eindrückbare Hinterhaupt nachweisen. Sie ist ein besonders frühes und nicht selten heute einziges imponierendes Symptom der Krankheit. Das Caput quadratum ist heute selten.

Am Thorax sind sowohl die Folgen rachitischer Knochenweichheit, also Verbiegungen (*Harrison*sche Furche, d. i. Einziehung der Flankenpartien oberhalb der unteren Thoraxapertur, Hühnerbrust. — Beachte! Eine Hühnerbrust entsteht meistens aus anderen genetisch bedingten Gründen), als auch diejenigen der rachitischen Metaphyse (rachitischer Rosenkranz) festzustellen. Rachitische Veränderungen in der Lendenwirbelsäule sind schuld an einer Sitzkyphose oder führen auch noch zu tiefgreifenderen Deformierungen in ihrem Bereich (Kyphose, Skoliose bzw. beides).

Die „rachitische Metaphyse" bedingt den rachitischen Zwiewuchs (Handgelenk- und Malleolarrachitis), der heute aber selten aufzufinden ist. Diskrete Veränderungen kann man aber an den Handgelenken, häufiger an den Malleoli laterales (*Marfan*sches Zeichen) feststellen.

Die Extremitäten- und Bauchmuskulatur können ihren Tonus verlieren (rachitische Hypotonie) und daher ihre Elastizität einbüßen. Auch der Darmtonus kann herabgesetzt sein, so daß die schlaffe Bauchmuskulatur dann erst recht die Umrisse eines „rachitischen Froschbauches" annimmt.

Die geschilderten, krankheitsbedingten Veränderungen des Bewegungsapparates behindern eine rechtzeitige Entwicklung der statischen Funktionen.

Daß die Rachitis eine Allgemeinerkrankung ist, zeigt sich auch an der Beteiligung des vegetativen Nervensystems: leichte Erregbarkeit, Dermographismus, schlechter Schlaf, starkes -, besonders Hinterhauptschwitzen. Dagegen ist die geistige Leistungsfähigkeit nur dann durch die Krankheit selbst beeinträchtigt, wenn gleichzeitig ein Hydrocephalus internus besteht oder wenn die Kinder aus einem anderen zusätzlichen Grunde schwachsinnig sind.

Alte Autoren schreiben den rachitischen Kindern sogar eine über ihr Alter hinausgehende Klugheit zu: „Die Natur entschädigt sie an ihrem besseren Teil" (*Struve*, 1797).

Auch die Psyche kann krank sein, dann sind die Kinder teilnahms- und freudlos, andere wieder sind schreckhaft und ängstlich. Die psychische Alteration beruht zum Teil auf der durch die Erkrankung des Skelettes sowie der Muskulatur verursachten Bewegungseinschränkung. Diese Kinder fühlen sich gegenüber gesunden Alterskameraden stark gehemmt. Außerdem verursachen die rachitischen Knochen sicher auch Schmerzen. Die Kinder sind sehr infektanfällig, Lymphdrüsen- und Milzschwellung werden dadurch erklärt. Dasselbe gilt für die nicht seltene sekundäre Anämie. Rachitische Säuglinge sind durch bestimmte Ansteckungen, z. B. Keuchhusten, ganz besonders gefährdet. Daraus leitet sich die alte (*Czerny*) und bewährte Forderung ab, jeden Keuchhusten eines Säuglings zusätzlich zur Keuchhustentherapie antirachitisch zu behandeln, und das auch, wenn nur diskrete oder gar keine klinischen Zeichen einer Rachitis zu konstatieren sind. Denn es besteht die Möglichkeit einer rachitischen Stoffwechselstörung ohne Skelett- oder andere klinische Manifestation.

Die hier geschilderte volle und schwere Symptomatologie ist allerdings heutzutage erfreulicherweise selten. Jetzt macht die Krankheit blutchemische Abweichungen (s. o.), vegetative Reizerscheinungen, Kraniotabes und allenfalls Thoraxveränderungen.

Kasuistik

E. H., geb. 29. 10. 1957 (Arch. J/265/58).

Der 5 Monate alte männliche Säugling wurde wegen einer Bronchopneumonie aufgenommen. Er wurde nicht gestillt, erhielt 2/3-Säuremilch (zuletzt 5×200 ccm/24 Std.); Obstsäfte, Obstbreie sowie Gemüse waren noch nicht verabreicht worden; ebenso hatte er kein Vigantol erhalten. — Es lag eine Bronchopneumonie vor. Klinische Zeichen einer massiven Rachitis, deutliche Kraniotabes, rachitischer Rosenkranz, *Harrison*sche Furche, deutliche Eindellung der seitlichen (mittleren und unteren) Brustwand waren festzustellen. Am Handgrundgelenk war eine deutliche Auftreibung des distalen Knochenendes von Radius und Ulna vorhanden (Doppelgelenk, Zwiewuchs). — Die Rö-Aufnahme*) zeigte eine schwere radiologische Osteoporose des gesamten Skelettes, die Knochenkerne imponierten nur als Schatten. Sämtliche Epiphysenlinien (praktisch ohne Verkalkungszone) waren unregelmäßig begrenzt (ausgefranst) und der Epiphysenknorpel deut-

*) Abb. 2 u. 3 befinden sich auf S. 1691.

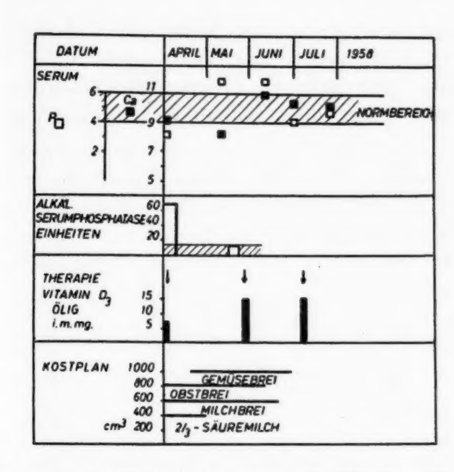


Abb. 1: E. H., Arch. Nr. J/265/58, ♂, geb. 29. 10. 1957. Diagnose: Bronchopneumonie bei massiver Rachitis. — Die blutchemische und -biochemische Ausgangssituation der Rachitis (angedeutete Hypokalzämie, tiefgesenktes anorg. Serumphosphat und erheblich angestiegene alkal. Serumphosphatase) — hier sehr massiv ausgeprägt — ändert sich unter Vit. D_3-Zufuhr sowie altersgerechtem Kostplan rasch. Die alkal. Serumphosphatase fällt zur Norm ab, das Serumkalzium steigt (nach vorübergehendem Abfall und folgendem übermäßigem Anstieg) und ebenso das tiefgesenkte anorg. Phosphat (nachdem es vorübergehend übernormale Werte erreicht hatte) auf normale Höhe.

lich kugelig aufgetrieben. Umbauzonen waren in beiden Fibulae sowie am Angulus der Rippen 5 bis 9 links vorhanden. Im Serum war eine geringe Hypokalzämie, deutliche Hypophosphatämie sowie eine starke Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase vorhanden. — Die Ausgangssituation sowie der Verlauf unter den therapeutischen Bemühungen sind aus der Skizze sowie den Rö-Bildern zu ersehen.

Ätiologie und Pathogenese

Hier ist vorwiegend die Rede von der häufigeren und für die tägliche Praxis wichtigeren Vitamin D-Mangelrachitis des Säuglings. Die entsprechende Störung beim Kinde und Jugendlichen wird als Spätrachitis bezeichnet und beim Erwachsenen spricht man von einer Osteomalazie. Seltene, mehr oder weniger rachitisähnliche Krankheitsbilder werden nur skizziert.

Auch wenn man lediglich die großen Entwicklungslinien der Forschung verfolgt — und nur das ist hier beabsichtigt — kann man sich nicht der imponierenden Erkenntnis verschließen, daß bei unserem Gegenstand Grundlagen- und Zweckforschung zu beispielhaft fruchtbarer, auch für Prophylaxe und Therapie segensreicher Synthese verwachsen sind. Trotzdem klaffen hier noch viele Lücken und ständig stellen sich neue Fragen.

Das Vitamin D ist **k e i n** eigentliches Nahrungsvitamin. Es kommt in der Kuhmilch in noch geringerer Menge vor als in der Frauenmilch. Die Vitamin D-Mangelrachitis ist eine UV-Strahlenmangelkrankheit (Anaktiose). Vor einer übermäßigen Vitaminbildung schützt die UV-Strahlen absorbierende Pigmentbildung in der Haut.

Grundsätzlich sind bei einem Vitamin D-Mangel also zu diskutieren:

1. Unzureichende UV-Bestrahlung des Körpers, 2. ungenügende Antwort der entsprechenden Produktionsstätten für Vitamin D in der Haut auf eine zureichende UV-Bestrahlung und schließlich 3. der in ausreichender Menge gebildete Wirkstoff wird im Organismus rasch zerstört.

1919 fand der Berliner Pädiater *Huldschinsky*, daß auch künstliche Ultraviolettbestrahlung eine Rachitis heilt. — 1922 wurde von *Radzinski* zum erstenmal auf die Möglichkeit eines direkten Zusammenhangs zwischen Mangel an Sonnenlicht und Rachitis hingewiesen. — Ein bedeutender Fortschritt war gewonnen, als *Alfred v. Hess* und *Stenbock* fanden, daß schon bloße Bestrahlung der Nahrungsmittel die direkte Bestrahlung des Rachitikers ersetzen kann. — 1926 wurde als Krönung dieser Forschungen von *Pohl, Windaus, Hess, Rosenheim* und *Webster* im E r g o s t e r i n eine in den bestrahlten Nahrungsmitteln vorhandene Substanz aufgefunden, welche durch Bestrahlung mit UV-Licht in einen antirachitischen Wirkstoff umgewandelt wird.

Dieser so entstandene Mangel an Wirkstoff kann durch Vitamin D-Darreichung ausgeglichen werden. Damit verdient das Vitamin D die Bezeichnung eines „Rachitisschutzfaktors". — Der Faktor D kommt besonders reichlich im Lebertran vor.

Damit ist der erstmals von *Schütte* bereits 1824 berichtete Nutzen des Berger-Lebertrans bewiesen, wenn auch der Autor die Heilwirkung zunächst dem geringen Jodgehalt des Trans zuschrieb.

Als bemerkenswert bleibt festzuhalten, daß in lichtarmen Gebieten (Polarkreis), wo Fische das Hauptnahrungsmittel darstellen, wohl auf diesem Weg das Vitamin D dem Organismus zur Verfügung gestellt wird.

Die Pathogenese wird besser verständlich, wenn einige wichtige **Wirkweisen des D-Vitamins** klargestellt sind. Diese bestehen in:

1. Förderung der Resorption von Kalzium und Phosphor auch aus schwerresorbierbaren Salzen in den tieferen Abschnitten des Dünndarms,
2. Regulierung der Ausscheidung von Kalzium und Phosphor durch die Niere (ob direkt oder indirekt über die Parathyreoidea ist noch umstritten),
3. Förderung der Ablagerung von Kalzium und Phosphor in die organische Matrix des Knochens.

Um die notwendigen Kalzium- und Phosphorbewegungen bei diesen 3 Vorgängen zu ermöglichen, wird eine Einflußnahme auf die Zellgrenzflächen angenommen *(Harrison)*.

Ad 1: Der Förderungseffekt des D-Vitamin für Kalzium und Phosphor ist zwar dosisabhängig, von einer gewissen optimalen Dosierung an allerdings nicht mehr zu steigern. Allein die Kenntnis dieser Tatsache verbietet die oft verabfolgten immens hohen Vitamin D-Dosen bei gewöhnlicher D-Mangel-Rachitis. — Die für einen maximalen Resorptionseffekt optimale Vitamin D-Dosis hängt von der Kalziumkonzentration der Nahrung ab *(Melanby)* und außerdem von der Löslichkeit der Kalziumsalze. Leicht lösliche Kalziumsalze können sogar unabhängig vom D-Vitamin in den oberen Teilen des Dünndarms nach den dafür gültigen Diffusionsgesetzen resorbiert werden. Eine Resorption von Kalzium aus den unteren Dünndarmabschnitten ist aber unter Einfluß von D-Vitamin auch dann noch möglich, wenn an sich die Bedingungen zur Resorption ungünstig sind *(Harrison)*.

Diese letztgenannten Befunde haben eine gewisse Bedeutung für die Durchführung einer prophylaktischen „Basisvitaminierung" *(Ernst Müller)*. Dabei wird eine „stumme Prophylaxe" mit Hilfe von Nahrungsmitteln betrieben, welche mit Vitamin D versetzt worden sind.

Die höhere Rachitisgefährdung künstlich ernährter Säuglinge liegt wohl an einem für die Kalziumresorption der Frauenmilch gegenüber ungünstigen Ca:P-Quotienten, welcher bei Frauenmilchernährung 2:1 und bei Kuhmilchverabreichung 1,3:1 beträgt. Vitamin D kann selbst erheblich ungünstige Verschiebungen des Quotienten ausgleichen *(Hövels)*.

Frauenmilchadaptierte „Kunstmilchen" stellen daher ihre Nahrung auf einen frauenmilchähnlichen und somit günstigeren Ca/P-Quotienten ein.

Bei Kuhmilchverabreichung darf daher auf D-Vitamin gar nicht verzichtet werden. Diese Forderung wird noch dadurch unterstrichen, daß auch phytinhaltige Kohlenhydratzusätze (Schleime, Mehle) zur Kuhmilch rachitogen wirken können.

Der Phosphor der Phytinsäure wird durch die Darmphytase abgespalten. Die Phosphorsäure verbindet sich mit dem reichlich vorhandenen Kalzium zu einem unlöslichen und daher schlecht resorbier-

baren Phosphat (Phytinsäure = „Kalkräuber"). Die verbleibende Phytinsäure bildet ein ebensowenig aufnahmefähiges Kalziumphytin.

Da Vollkornschleime und Vollkornbreie Phytinsäure enthalten, muß vor einer einseitigen Vollkornbreiernährung der Säuglinge zum Zwecke der Verabreichung einer Beikost gewarnt werden.

Außerdem stehen in den homogenisierten Gemüseprodukten dem Säugling frühzeitig zu verabreichende ungefährliche und hochwertige Beikostmöglichkeiten zur Verfügung, so daß es einer unnötigen übertriebenen Vollkornernährung nicht bedarf.

Mit Recht legt man sich in der Ätiologieforschung die Frage vor, inwieweit die Resorption von Kalzium (mit und ohne D-Vitamin) bzw. alle Effekte des Vitamin D überhaupt konstitutionellen Bedingungen unterworfen sein können und ob dafür eine **Erbanlage** diskutiert werden muß. Beide Fragen finden auch in einer ärztlichen Beobachtung eine wichtige Begründung: Es gibt nämlich ausgesprochene „Rachitikerfamilien", in denen nach wissenschaftlichen Erkenntnissen und ärztlicher Erfahrung „richtig" ernährte, genügend ins Freie verbrachte und auch sonst „hygienisch" aufgezogene Kinder trotzdem eine Rachitis bekommen können.

Als Folge einer tubulären Rückresorptionsstörung kann beim Rachitiker eine Aminoazidurie möglich sein (*Hottinger, Jonxis* u. a.), welche meistens, aber nicht immer nach Abheilung der Krankheit verschwindet. — Daß auch bei nichtrachitischen Familienangehörigen eine Aminoazidurie möglich ist (*Jonxis*), ist ein Hinweis auf das Bestehen einer Rachitisdisposition.

Rominger schätzt auf Grund seiner umfangreichen und langjährigen klinischen Erfahrungen an seinem Beobachtungsgut in und um Kiel die Rachitisdisposition dort auf 20—25%. — Auch die Zwillingsforschung (*W. Lehmann*) nimmt eine Rachitisdisposition an.

Interessant ist eine Feststellung von *Rominger*, wonach es häufig nicht gelingt, bei bisher wildlebenden eingefangenen Tieren eine *McCollum*-Rachitis zu erzeugen. „Diese Tiere wiesen also eine konstitutionelle Rachitisfestigkeit auf." — Allerdings darf die Tierrachitis nicht der menschlichen gleichgestellt werden.

Nach allem muß man also eine Bedeutung der Erbveranlagung für die Rachitisentstehung annehmen und ebenso, daß es, gestützt durch die ärztlichen Erfahrungen, individuelle Schwankungen des Vitamin D-Bedarfes gibt. Es scheint aber auch, wie bei vielen Pharmaka, individuelle Schwankungen der Empfindlichkeit gegenüber verabreichtem Vitamin D zu geben. Diese Feststellung, welche für eine allgemein gefahrlose Prophylaxe von großer Bedeutung ist, zwingt dazu, daß man sich hinsichtlich der Vitamin D-Zufuhr nach den Kindern mit Minimalbedarf richtet. Das gilt ganz besonders für die „stumme Prophylaxe" mit Hilfe vitaminisierter Lebensmittel. Weniger empfindliche Kinder bedürfen einer zusätzlichen Vitamin D-Gabe.

„Die menschliche Spontanrachitis ist . . . somit aller Wahrscheinlichkeit nach die Folge einer primären Ca-Resorptions- und -Verwertungsstörung, welche die P-Haushaltstörung sekundär-regulativ auslöst" (*Rominger*). Unter dem Einfluß von Vitamin D wird vielfach auch die Phosphatausnutzung durch den Darm verbessert. Die meisten Autoren sind der Ansicht, wonach dieser Effekt sekundärer Natur ist und erst durch die Steigerung der Kalziumresorption ermöglicht wird.

Ad 2: Vitamin D beeinflußt eine normale Phosphatclearance gesunder Kinder nicht. Der Rachitiker scheidet vermehrt Phosphat im Harn aus, und das wegen behinderter Phosphatrückresorption in den proximalen Abschnitten der Nierentubuli. Das klassische blutchemische Leitsymptom der Krankheit, die Hypophosphatämie, wird aus dieser verminderten tubulären Rückresorptionsfähigkeit sehr wohl verständlich. Vitamin D fördert beim Rachitiker die tubuläre Phosphatrückresorption und, wo vorhanden, die krankhaft gesteigerte Aminoazidurie.

Ad 3: Die Wirkung des Vitamins D auf die Verkalkung des Knochens (lokaler Vitamin D-Faktor) ist bis heute noch nicht annähernd geklärt. Soviel weiß man jedenfalls: Die mangelhafte Kalziumversorgung stört die Ossifikationsvorgänge auf das empfindlichste. Diese „alimentäre Skeletterkrankung", „evolutive Dystrophie mit Osteodystrophie" (*Rominger*) wird durch den direkten Angriff des Vitamins D am Knochen behoben. Außerdem steigert das Vitamin die Zitratkonzentration im Knochen und erhöht die Aktivität der alkalischen Phosphatase.

Wie eingangs ausgeführt, fällt der Zitratspiegel des Blutes von normalerweise 4—6 mg% bei der Rachitis auf 1—2 mg% ab. Gibt man rachitischen Tieren Vitamin D, so tritt schon nach 6 Stunden eine Senkung des Zitratspiegels im Serum auf, die dann im Verlauf von 1 oder mehreren Tagen von einer anhaltenden Erhöhung gefolgt ist. Diese primäre Senkung des Zitronensäurespiegels im Plasma ist die früheste Reaktion auf D-Vitamin, die bisher bekannt geworden ist.

Mit Zitronensäure — in allerdings hohen und für die Humantherapie unverträglichen Dosen — kann man eine Rachitis heilen (*Rominger, Glanzmann* u. a.), und das auch ohne D-Vitamin und ohne UV-Licht. Die Wirkung beruht nach *Rominger* auf einer einwandfrei nachgewiesenen Verbesserung der Kalziumresorption aus dem Darm und auf einer höchst wahrscheinlichen Kalziumkomplexsalzbildung. Außerdem verbessert die Zitronensäure die Kalziumaufnahme in den Knochen.

Die Situation des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels sowie seine Beeinflussung durch Vitamin D und Parathormon sind aus dem angefügten Schema (*Fanconi-Wallgren*, Lehrbuch der Pädiatrie 1958) zu ersehen.

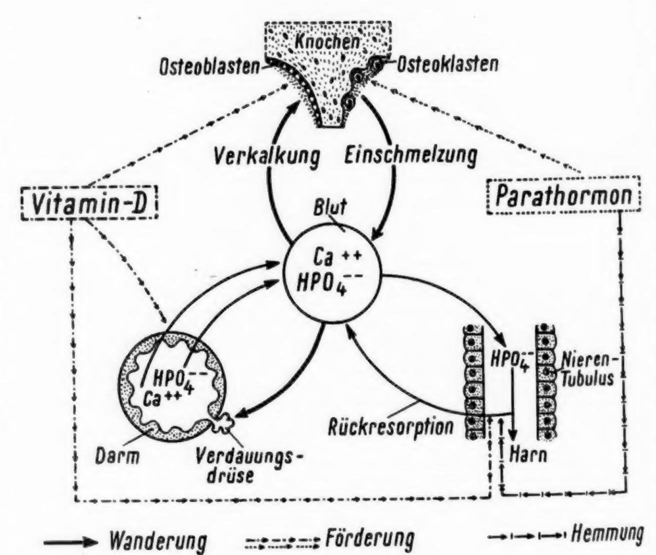


Abb. 4: (Aus *Fanconi-Wallgren:* Lehrbuch der Pädiatrie.)

Im Anschuß an diese Ausführungen soll über eine bei zwei Schwestern beobachtete und besondere Züge aufweisende Rachitis bzw. Osteomalazie berichtet werden.

Kasuistik

Die beiden Schwestern *A.*, 16½, und *B.*, 26 J. alt, wurden 1951 wegen einer schweren Osteopathie mit erheblichen Deformierungen im Skelett und Minderwuchs aufgenommen. Dieser sowie die Doppel-



Abb. 5: Schwere Deformierungen im Bereich des gesamten Skeletts bei zwei Schwestern, die bei der Aufnahme 16½ bzw. 26 Jahre alt sind. Seit dem 2. bis 3. Lebensjahr liegt eine (nur vorübergehend behandelte) Spätrachitis vor. — Bei der jüngeren Schwester sind die Epiphysenfugen noch offen = Spätrachitis, bei der älteren sind sie geschlossen = Osteomalazie.

gelenke am Handgrundgelenk waren (bei beiden vorher unauffällig gediehenen Mädchen) ab 2. bzw. 3. Lebensjahr aufgefallen; dann traten Verbiegungen der unteren Extremitäten auf und Schmerzen in den Gliedern sowie Müdigkeit kamen hinzu. Im Alter von 5—6 Jahren erfolgte wegen „weicher Knochen" Behandlung mit Lebertran und Höhensonne. Bei *A.* waren ab 15. Lebensjahr wiederholt „Zukkungen" in den Armen aufgetreten. — Weitere 8 Geschwister (jüngere sowie ältere, ebenso deren Nachkommen) und die Aszendenz mit Nebenlinien waren frei von ähnlichen Störungen. Der Minderwuchs (absolut und relativ d. h. durch die Verbiegungen bedingt) und die Deformierungen des Skelettes sind aus dem Bild zu ersehen.

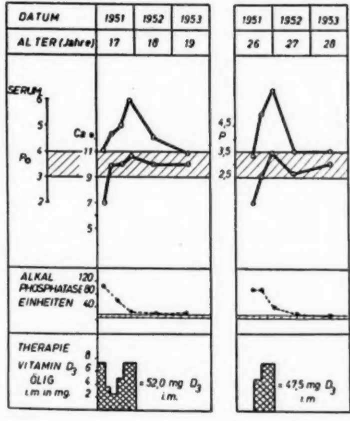


Abb 6: Schwestern
M. I., Arch. Nr. 1234/51
geb. 3. 6. 1934.
Spätrachitis

M. A., Arch. Nr. 1235/51
geb. 14. 6. 1925.
Osteomalazie

Bei den Schwestern (I. bei der Aufnahme 16½ u. A. 26 Jahre alt) liegt seit dem 2. bis 3. Lebensjahr eine (nur vorübergehend im Alter von 5 bis 6 Jahren behandelte) Spätrachitis bzw. Osteomalazie vor. Die blutchemische Ausgangssituation (Hypokalzämie-Normophosphatämie, diese wohl durch Fehlen des sekundären Hyperparathyreoidismus in beiden Fällen bedingt) ändert sich unter Vitamin D_3-Zufuhr rasch; Normokalzämie tritt ein, doch ist vorübergehend eine Hyperphosphatämie festzustellen. — Die sehr stark erhöhte alkalische Serumphosphatase kehrt nur sehr langsam zur Norm zurück.

Die schwere radiologische Osteoporose*) und die Veränderungen an den noch offenen Epiphysenfugen bei *A.* wurden bioptisch als Rachitis bzw. Osteomalazie befunden. Im Serum lag eine deutliche Hypokalzämie (6,8 bei *A.* bzw. 7,0 mg% bei *B.*), Normophosphatämie (4,0 bzw. 3,5 mg%) vor und die alkalische Serumphosphatase war mit 110 bzw. 90 E sehr stark erhöht. Im Harn war nur eine minimale Kalziumausscheidung feststellbar, sonst war der Harn unauffällig und eine sorgfältige Überprüfung der Partialfunktionen des Nephrons ergab keinen sicheren Anhaltspunkt für eine Störung in diesem Bereich. Die Stühle waren unauffällig und somit eine Verdauungsinsuffizienz praktisch auszuschließen. Eine Fehlernährung konnte nicht ermittelt werden, und von einem Lichtmangel konnte bei den Mädchen nicht die Rede sein.

Für die bioptisch gesicherte Rachitis bei *A.* und somit wohl auch vorliegende Osteomalazie bei *B.* war die enorme Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase typisch, nicht jedoch die Hypokalzämie und Normophosphatämie. Diese konnten durch das Fehlen einer reaktiven Überaktivität der Nebenschilddrüseen erklärt werden. Bei beiden Mädchen konnten Zeichen einer latenten Tetanie aufgefunden werden. Die Pathogenese der Grundstörung blieb uns unklar.

Wir diskutierten:

1. Unzureichende Vitamin D-Produktion durch Nicht-Ansprechen der Haut auf ausreichendes UV-Licht. 2. Rasche Inaktivierung des in der Haut gebildeten Vitamin D und 3. ein Nicht-Ansprechen des Darmes auf Vitamin D und so unzureichende Resorption von Kalzium und Phosphat aus dem Verdauungstrakt. — Ätiologisch konnten genetische Faktoren von Bedeutung sein.

Unter parenteraler Zufuhr von nicht zu hohen Dosen an Vitamin D_3 (ölige Lösungen monatlich 1mal, insgesamt 52 mg in 9 Monaten bei *A.* und 48 mg in 7 Monaten bei *B.*) normalisierte sich das Blutkalzium rasch, das anorganische Phosphat stieg auf übernormale Werte an und die alkalische Serumphosphatase fiel (aber sehr langsam) zur Norm ab. Im Röntgenbild waren die rachitischen Metaphysen bei *A.* und die Umbauzonen bei *B.* rasch beseitigt, doch blieben die radiologische Porose sowie die Verbiegungen bestehen. — 2 Jahre nach Abschluß der Therapie waren praktisch normale blutchemische Verhältnisse aufzufinden; bei *A.* war ein deutliches Längenwachstum erfolgt und beide Mädchen hatten ausgiebig an Gewicht zugenommen.

Es dürfte sich bei den Probandinnen um eine temporäre (aber über Jahrzehnte vorhandene) unzureichende Vitamin D-Produktion oder um vermehrte Inaktivierung des Wirkstoffes im Organismus gehandelt haben.

Wir wollen jetzt nur mit Rücksicht auf die Systematik über bestimmte, allerdings der gewöhnlichen Vitamin D-Mangelrachitis gegenüber äußerst seltene Rachitisformen berichten. Diese sind nach bisheriger Kenntnis nicht durch einen Vitamin D-Mangel bedingt. Man bezeichnet sie daher auch als **„atypische"** oder **„D-refraktäre Rachitisformen".**

Daß bei einigen hierher zu rechnenden einschlägigen Krankheitsbildern über lange Zeit und in hoher Dosierung gegebenes Vitamin D von gewissem Nutzen ist, spricht nicht für einen D-Mangel, denn es könnte das Vitamin D als Pharmakon gewirkt haben.

Daß wir die hier gemeinten Krankheitsbilder, wie heute allgemein üblich, im Zuge einer Besprechung der Rachitis abhandeln, ist durch folgende pathogenetische Parallele mit der Vitamin D-Mangelrachitis gerechtfertigt: Im Mittelpunkt der Pathogenese steht, wie bei der D-Mangelrachitis, eine Störung des Mineralstoffwechsels, und zwar eine solche des Phosphor- und Kalziumstoffwechsels. Diese kann, wie bei der D-Mangelrachitis, die drei ganz besonders wichtigen Umschlagstellen für Phosphor und Kalzium betreffen, nämlich den Darm, die Nieren und die Knochen.

Die Einteilung von *G. Fontaine* wird daher verständlich:

1. Vitamin D-resistente Rachitisformen intestinaler Entstehung,

*) s. Abb. 7 u. 8 auf S. 1691 u. Abb. 9—12 auf S. 1692.

2. Vitamin D-resistente Rachitisformen renaler Entstehung und
3. Rachitisformen ossärer Genese.

Zu 1 gehören rachitische Stoffwechselstörungen bei Mißbildungen der Gallenwege und bei jeder Form einer chronischen Hepatopathie (hepatische Rachitis von *Fries-Hansen*). — Fehlende äußere Pankreassekretion (wie bei der zystischen Pankreasfibrose) kann eine Resorptionsstörung von Phosphor-Kalzium machen und damit zur Pathogenese einer rachitischen Stoffwechselstörung werden. Es ist verständlich, daß schließlich auch eine Zöliakie dazu führen kann. Wenn in dieser Situation die Grundstörung beseitigt wird, heilt die Rachitis ab.

Kasuistik

G. O., geb. 23. 9. 1939 (Arch. Nr. 1222/56).

Das 17j. Mädchen wurde wegen einer seit dem frühesten Säuglingsalter vorliegenden Durchfallsstörung aufgenommen; vor allem wurde Fett nicht vertragen. Sie entleerte schaumige, ölig-glänzende, helle und stechend riechende Stühle. Sie war schlecht gediehen, wies eine erhebliche Untermaßigkeit auf (Länge 136 cm, Gewicht 27 kg — Soll: 162 cm, 54 kg) und bot das Bild der „einheimischen Sprue". Der Bauch war nicht aufgetrieben, ein Fermentmangel lag nicht vor und Glutenempfindlichkeit konnte nicht ermittelt werden. Es durfte sich um unzureichende resorptive Leistungen der Darmwand (unklarer Pathogenese sowie Ätiologie) handeln. An den Handgelenken bestand ein Zwiewuchs; die Oberschenkel waren deutlich nach außen gekrümmt, das Skelett zeigte eine deutliche radiologische Osteoporose. An den noch offenen Epiphysenfugen war eine Ausfransung und Becherung festzustellen. Im Serum wurden 8,5 mg% Kalzium und 4,85 mg% anorganischen Phosphates gefunden. — Es lag eine Osteomalazie bei unzureichenden resorptiven Leistungen des Verdauungskanals vor. Unter Prednison (von 15 mg tgl. über 10 und dann 5 mg fallend, insgesamt 1½ Jahre lang verabreicht) konnte die anfangs verabreichte eiweißreiche Diät zur Normalkost ausgebaut werden. Vitamin D_3 wurden 5 mg (ölig) i. m. verabreicht und dann Vigantol-Kalk-Tabletten (4mal 1 Tabl. tgl. = 0,05 mg = 2000 Vit. D_3) zwei Monate lang zugeführt. Um den katabolen Effekt des Prednisons im Skelett zu paralysieren, wurde anfangs (für zwei Monate) täglich 5 mg Androteston bukkal verabreicht. — Sehr rasch wurde die Störung im positiven Sinne beeinflußt und eine enorme Gewichtszunahme setzte ein (1 Jahr später Körpergewicht 35 kg, Länge 142 cm). Über die Verhältnisse im Sklett vor und unter der Behandlung informierten die beiden Röntgenbilder der Unterarme*).

Ad 2: Es sind mehrere Krankheitsbilder bekannt, welche unter dem Gesichtspunkt der „renalen Rachitis" zu subsummieren sind. Es handelt sich um Tubulopathien verschiedenen Musters, die Störung ist häufig degenerativer Natur und genetisch-hereditär bedingt. Nur gelegentlich liegen entzündliche Veränderungen vor.

Die Folgen der Tubulopathie sind Phosphat-Diabetes und (oder) Kalzium-Diabetes. Öfters ist das Bild bunter, und ein Aminosäuren-Diabetes, eine renale Glykosurie sowie ein renaler Diabetes insipidus können zusätzlich aufgefunden werden.

Liegt ein globaler Nierenschaden vor, d. h. ist das gesamte Nephron (Glomerulum und Tubulus) betroffen, dann zeigt das Skelett ein komplexeres Störungsbild, welches in diesem Fall mit dem Namen „renale Osteopathie" zu belegen ist.

Der **Phosphat-Diabetes** ist häufiger in den angelsächsischen und skandinavischen Ländern. Die rachitische Stoffwechselstörung manifestiert sich gewöhnlich erst nach dem 2. Lebensjahr, beeinträchtigt das Längenwachstum, macht Knochendeformitäten. Die Muskulatur ist nicht hypotonisch.

Es handelt sich um eine chronische Krankheit, deren Skelettstörungen sich zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr stabilisieren. Die biochemische Situation ist gekennzeichnet durch eine obligate erhebliche Phosphaturie bei niedriger Phosphatämie. Die Kalziämie ist normal, die Kalkausscheidung durch den Harn gering. Im Stuhl wird relativ viel Kalzium ausgeschieden. Die alkalische Serumphosphatase ist vermehrt. Zur Therapie werden hohe Vitamin D_2- oder D_3-Dosen (0,5—10 mg pro Tag) für längere Zeit empfohlen; auch i. v. Kalzium-Glukonatgaben *(Howard)* sollen die abnorme Phosphatausscheidung senken.

*) Die Abb. 13 u. 14 befinden sich auf S. 1693.

Der **Kalzium-Diabetes** wird auch charakterisiert als renale Rachitis mit Hyperkalziurie auf dem Boden einer chronischen „Anazidogenese" des Tubulus *(Lightwood, Albright)*. Die rachitischen Veränderungen können erheblich sein.

Die zur Neutralisation der Säuren des Harns erforderliche Ammoniakproduktion in den Tubulusepithelien ist unzureichend. Der Harn ist alkalisch oder neutral, fixe Basen wie Natrium, Kalium und Kalzium werden eliminiert. Im Blut liegt eine hyperchlorämische Azidose vor, in der Niere kann eine Nephrokalzinose und in den Harnwegen eine Steinbildung auftreten. — Die Behandlung besteht in einem chlorarmen Regime, in der Verabreichung von Natriumbikarbonat oder -zitrat und in Vitamin D_2- oder D_3-Zufuhr, deren Wirksamkeit freilich begrenzt ist.

Zu den renalen Rachitisformen gehören auch:

A. der primäre Glukose-Phosphat-Aminosäuren-Diabetes in seinen beiden Formen:
   a) das *De Toni-Debré-Fanconi*-Syndrom sowie
   b) das *Lowe*-Syndrom;

B. der symptomatische Glukose-Phosphat-Aminosäuren-Diabetes infolge einer toxischen Nephropathie (Blei, Quecksilber), einer Mißbildung in den ableitenden Harnwegen und derjenige bei einer Stoffwechselstörung vom Typ der Zystinose, der *Wilson*schen Krankheit, der Galaktosämie.

Das *DeToni-Debré-Fanconi*-Syndrom ist klinisch gekennzeichnet durch einen Wachstumsstillstand, Polydypsie, Polyurie, Erbrechen, erhebliche Hypotonie, rachitische Skelettmanifestationen. Die biochemische Situation ist charakterisiert durch den klassischen rachitischen Blutstatus, wie er bei der D-Mangelrachitis (Normokalzämie, verminderten Blutphosphatgehalt, gesteigerte alkalische Serumphosphatase) angetroffen wird. Nicht immer zeigt der „Diabetes" das klassische Vollbild; möglich sind ein Phosphat-Glukose-Diabetes, ein Phosphat-Aminosäuren-Diabetes sowie schließlich die Trias: Glukose-Phosphat-Aminosäuren-Diabetes bei alkalischem Harn.

Die nicht sehr erfolgreiche Behandlung besteht in Verabreichung von Natriumbikarbonat oder -zitrat, Beseitigung der Hypokaliämie und Vitamin D-Gaben von 0,5—1 mg/Tag.

Kasuistik

R. E., geb. 16. 12. 1941, Arch. 58/352/Poliklinik.

Das im Alter von 11 J. aufgenommene Mädchen*) war schon längere Zeit als „untermaßig" und hinter seinen Altersgenossen zurückbleibend aufgefallen. Die zunehmende Müdigkeit, der Durst und die Deformierung der Beine führte dann schließlich zur Aufnahme. — Es besteht eine erhebliche Untermaßigkeit, im Blut beträgt das Serum-Ca 9,0 mg%, das anorg. Phosphat ist auf 1,5—2 mg% erniedrigt und die alk. Serumphosphatase auf 200 E erhöht. Der Rest-N ist normal. Im Skelett besteht das Bild der renalen Rachitis. Enorme Aminoazidurie, deutliche Phosphaturie, gelegentlich kann eine Proteinurie und Glykosurie konstatiert werden. Deutliche Polyurie. Es handelt sich somit um die Tubulopathie vom Typ des *De Toni-Debré-Fanconi*-Syndroms. Die durch den Phosphat-Diabetes bedingte renale Rachitis bessert sich unter 2mal 5 mg Vitamin D_3 pro Woche per os. Da der Kontakt mit der Probandin verlorenging, kann über den weiteren Verlauf leider nichts gesagt werden.

Das **Lowe-Syndrom** ist eine genetische, lediglich Knaben betreffende Krankheit, gekennzeichnet durch Augen-, Hirn- und Nierensymptome sowie rachitische Skelettveränderungen.

Die Augensymptome manifestieren sich in Glaukom oder Kata-

*) s. Abb. 15—17 auf S. 1693.

rakt, die zerebralen Erscheinungen sind charakterisiert durch eine mangelnde geistige Entwicklung, die Thermoregulation ist beeinträchtigt. — Es liegt die beschriebene biochemische Situation des *De Toni-Debré-Fanconi*-Syndroms vor und zusätzlich werden im Harn Brenztraubensäure sowie α-Ketoglutarsäure ausgeschieden. — Die Behandlung ist identisch mit der beim vorgenannten Syndrom.

Die **Zystinose** ist ein rezessiv hereditäres Leiden, welches sich zwischen dem 4. Monat und dem 4. Lebensjahr manifestiert. Es besteht die geschilderte Symptomatologie und Biochemie des Syndroms von *De Toni-Debré-Fanconi,* doch hat die klinische Symptomatologie eigene Züge, nämlich: die thermoregulatorische Insuffizienz, Photophobie, Hepatomegalie, möglicherweise mit Splenomegalie, Drüsenschwellungen.

Die biochemische Situation ist gekennzeichnet durch eine gewaltige Speicherung von Zystinkristallen in bestimmten Organen (Ganglien, Thymus, Leber, Milz, Hornhaut, Schleimhäute, Knochenmark). In den Nieren werden allerdings keine Kristalle aufgefunden; die Zystinausscheidung im Harn ist gering. — Therapeutisch werden alkalisierende Lösungen und Vitamin D in mittleren Dosen empfohlen, neuerdings wird geraten, dazu Adenosintriphosphorsäure und Methyltestoviron-Injektionen zu geben.

Ad 3: Sehr selten ist die **atypische Rachitis ossärer Entstehung.** Man rechnet einen Fall auf 100 000 Geburten. Die Osteoblasten sind nicht in der Lage, eine alkalische Phosphatase zu produzieren, sie wird im Serum vermißt (kongenitale Aphosphatasie oder, nach dem Erstbeschreiber, *Rathbun*sche Krankheit).

Es handelt sich um ein hereditäres Leiden. Im Blut und Harn wird ein Phosphorsäureester aufgefunden (Phosphoäthanolamin), welcher normalerweise nicht vorkommt, da er sehr schnell von der alkalischen Serumphosphatase gespalten wird. Die klinischen Symptome bestehen in erheblicher Wachstums- und Gewichtsbeeinträchtigung. Die rachitischen Skeletterscheinungen sind erheblich, ganz besonders am Schädel („Ballonschädel") und den langen Röhrenknochen. Die Kinder erbrechen viel und sehen blaß aus. In biochemischer Hinsicht ist das Krankheitsbild gekennzeichnet durch das die Diagnose beweisende völlige Fehlen der alkalischen Serumphosphatase. Der Blutkalkgehalt ist erhöht, der Phosphorspiegel normal oder wenig erhöht. Die Phosphorkalziumrelation des Blutes leistet einer Niereninsuffizienz Vorschub.

Man soll kein Vitamin D verabreichen, da es nicht hilft, höchstens die Krankheitszeichen verstärkt. Inwieweit Kortikoide von Nutzen sind, muß erst die Zukunft zeigen, da bisher nur sehr wenig solcher Fälle publiziert sind.

Im Harn kann außer dem Phosphoäthanolamin vielleicht noch Adenosin-Monophosphat ausgeschieden werden. *(Schluß folgt)*

Anschr. d. Verff.: Prof. Dr. med. J. Ströder, Priv.-Doz. Dr. med. H. Zeisel u. Dr. med. E. Müller, Univ.-Kinderklinik u. Kinder-Poliklinik, Würzburg, Josef-Schneider-Str.

DK 616.7 - 007.151 - 053.2

Die Impotenz als Symptom der arteriellen Durchblutungsstörungen im Beckenbereich

von RUDI SCHEER*)

Zusammenfassung: Es wird auf das Symptom der Impotentia coeundi bei arteriellen Gefäßverschlüssen im Beckenbereich hingewiesen. Je nach Sitz der Obliteration verhält sich auch der Grad der Impotenz. Die 3 Hauptobliterationsmöglichkeiten der Beckenarterien veranlaßten uns dazu, den *Ratchow*schen Beckentyp in 3 Gruppen zu unterteilen: den hohen, den mittleren (einseitigen oder doppelseitigen) und den tiefen (einseitigen oder doppelseitigen) Beckentyp.

Zur Bestimmung des Beckentypes wird die subdiaphragmatische oder lumbale Aortographie als einziges sicheres diagnostisches Verfahren empfohlen.

Summary: Reference is made to the symptom of impotentia coeundi in cases of arterial vessel blockage in the area of the pelvis. The degree of impotence depends on the seat of obliteration. The three main obliteration possibilities of pelvic arteries caused us to classify the Ratchow pelvic type into 3 groups: the high pelvic type, the medium type (one-sided or double-sided) and the low (one-sided or double-sided) type.

Subdiaphragmatic or lumbar aortography is recommended as the only safe diagnostic procedure for the determination of the pelvic type.

Résumé: L'auteur traite du symptôme de l'Impotentia coeundi dans les cas de vaso-oblitérations artérielles de la zone pelvienne. Le degré de l'impuissance dépend du siège de l'oblitération. Les 3 possibilités principales d'oblitération des artères pelviennes ont amené l'auteur à répartir le type pelvien de *Ratchow* en 3 catégories: type pelvien haut, type pelvien moyen (unilatéral ou bilatéral) et type pelvien bas (unilatéral ou bilatéral).

Pour déterminer le type pelvien, il recommande l'aortographie sous-diaphragmatique ou lombaire comme étant l'unique procédé diagnostique sûr.

Unser Wissen über den normalen Ablauf der Geschlechtsfunktion des Mannes ist auch heute noch sehr lückenhaft. Bekannt ist, daß ein vielgestaltiges Zusammenwirken von psychischen, hormonalen und nervösen Kräften eine Rolle spielt. Erinnert sei nur an die bei neuropathischen Typen, bei psychischer Fehlhaltung und bei Störungen des Endokriniums auftretenden Sexualstörungen. Oft stellt eine Genitalstörung im geschlechtsfähigen Alter das Symptom einer direkten Schädigung des Erektionszentrums im oberen Sakralmark oder seines Reflexbogens durch Verletzungen oder Tumoren des Conus medullaris und der Cauda equina dar. Bekannt sind diesbezüglich auch die durch eine Tabes dorsalis hervorgerufenen Anzeichen.

Die häufigste Genitalstörung des geschlechtsfähigen Mannes ist zweifellos die **Impotentia coeundi,** die von der **Impotentia generandi** genau zu unterscheiden ist. Diese beiden Geschlechtsfunktionsstörungen können ihre Ursache in verschiedenen Erkrankungen haben. Daß es auch nach Beckenbrüchen und Verletzungen der unteren Harnwege zu Erektionsstörungen kommen kann, hat kürzlich *Menzel* beschrieben. Inwieweit

*) Die Anregung zu dieser Arbeit erhielt ich von meinem ehemaligen Chef, Herrn Prof. Dr. A. Jung (bis 1957 Direktor der Chir. Universitätsklinik in Homburg-Saar).

die lumbale Grenzstrangresektion, zum Beispiel in der Behandlung organischer peripherer Durchblutungsstörungen, Sexualstörungen hervorruft, ist eine nicht ganz geklärte Frage. Es fehlt jedenfalls nicht an Stimmen, welche vor allem die hohe doppelseitige lumbale Gangliektomie (Th 12, L1—L2) aus diesem Grunde nur nach sorgfältiger Indikationsstellung (gezielte Grenzstrangresektion nach *Bues*) und nach Aufklärung des Patienten über die vielleicht postoperativ auftretenden Erektions- und Ejakulationsstörungen ausgeführt sehen wollen *(Dick, Hurst, Takahasi, Bues, Alnor, Peter, Dressler, Bandmann, Weidemann)*. Im Gegensatz dazu berichtet *Kment* über Steigerung der Geschlechtsfunktionen einschließlich der Spermiogenese nach Ausschaltung des lumbalen Grenzstranges durch Novocaininfiltrationen (Blockaden). Ähnliche Beobachtungen hatte schon *Doppler* gemacht, der den Sympathikus der Arteria spermatica bei über 200 Patienten mit Isophenal lähmte (Sympathikusdiaphtherese).

White und *Smithwick* haben nach lumbaler Grenzstrangresektion von L2 bis L3 nie Sexualstörungen gesehen, und *Leriche* und *Morel* haben bei absoluter Impotenz bei Aortenobliteration nach doppelseitiger Gangliektomie bei mehreren Patienten ein Ansteigen der Sexualfunktion beobachtet.

Es wird zwar in der Literatur, wie schon oben erwähnt, sehr viel über die möglichen Sexualstörungen nach Sympathektomie berichtet, doch weniger über den eigentlichen Zusammenhang zwischen Angioorganopathien (Endangiitis obliterans, Arteriosklerose und Atheromatose) und Potenzstörung. Nach *Bues* scheint das Grundleiden des Gefäßsystems im allgemeinen weniger in die Sexualfunktionen einzugreifen. Bei seinen Patienten fand sich unter den peripheren Durchblutungsstörungen nur bei einem Viertel der Kranken eine nennenswerte Störung der Sexualfunktion. Dies betrifft unserer Meinung nach aber nur den sogenannten peripheren Typ einer Durchblutungsstörung, nicht aber den Beckentyp.

Vor *Wancke* und *Alnor* hat *R. Leriche* schon 1946 in seiner Monographie „Thromboses artérielles" gerade auf Genitalstörungen bei arteriellen Durchblutungsstörungen der Beckenarterien hingewiesen. Es ist verwunderlich, daß man in der übrigen diesbezüglichen Literatur über dieses wichtige Anfangssymptom einer hohen Durchblutungsstörung verhältnismäßig wenig berichtet findet. Wir möchten daher bei dieser Gelegenheit nochmals an das sog. **Leriche-Syndrom** erinnern. Dem Sitz einer primären Obliteration, ganz gleich um welche Form der Angioorganopathie es sich auch handeln mag, entspricht eine eigene Symptomatologie. Außerdem ist die Höhe der Obliteration maßgebend für die weitere Entwicklungsmöglichkeit der Gefäßerkrankungen. Vom genauen Sitz der Obliteration hängt auch die Möglichkeit des vikariierenden Kollateralkreislaufes ab. Als Grundregel mag gelten, daß je höher die Obliteration sitzt, um so unauffälliger machen sich anfangs die Symptome bemerkbar. Im Falle der Obliteration der Beckenarterien ist nach Leriche als *Erst*-Symptom fast immer die Impotentia coeundi zu nennen. Wir sind der Meinung, daß allein schon dieses Symptom zusammen mit einer genau vorgenommenen sexuellen Anamnese eine Indikation für eine „hohe" Aortographie (sog. subdiaphragmale Aortographie) darstellt, wodurch frühzeitig der genaue Sitz eines arteriellen Gefäßverschlusses aufgedeckt und die entsprechende Therapie eingeleitet werden kann, bevor sich bei einem Patienten weitere typische Symptome einer fortgeschrittenen Durchblutungsstörung an den unteren Extremitäten einstellen. Die übrigen Symptome, wie rasches Ermüden der Beine, Claudicatio intermittens, Blässe der Füße und Oberschenkel, Fehlen der arteriellen Pulse, negatives Oszillogramm und globale Atrophie der Muskulatur, treten meistens erst längere Zeit später auf, und bei einer langsam sich einstellenden Obliteration der Bifurcatio aortae kommt es oft erst nach Jahren stiller Entwicklung zu trophischen Störungen und zu Gangrän an den unteren Extremitäten, obwohl die Patienten schon länger über eine Erektionsverminderung oder gar ein völliges Erlöschen der Potentia coeundi geklagt haben. Es wird daher empfohlen, besonders bei Männern im mittleren Alter (35 bis 55 Jahre), die geringsten Störungen einer sonst stabilen Erektion zu beachten und die Ursache dieses Symptoms rechtzeitig ausfindig zu machen.

Wir haben uns bemüht, den Zusammenhang zwischen dem Sitz der arteriellen Gefäßstörung im Beckenbereich (Beckentyp) und den verschiedenen Graden der Sexualstörung zu untersuchen. Unsere Untersuchungsergebnisse stützen sich nur auf die Angaben der Patienten über ihre Potenz (Potentia coeundi). Selbstverständlich ist zu beachten, daß dies subjektiv und objektiv unkontrollierbare Symptome sind. Die Untersuchung des Spermas und die histopathologische Befundung des Hodens würden nützliche, objektive Zeichen über die Testikelfunktion als Hauptträger der Potentia generandi geben. Denn neben der Bedeutung einer guten arteriellen Durchblutung der Genitalsphäre soll nicht vergessen werden, daß die männlichen Keimdrüsen selbst im Mittelpunkt der sexuellen Leistungsfähigkeit stehen. Wir beschränkten uns auf die Nachforschung der subjektiven Symptome. Dabei machten wir jeden Patienten, bevor wir ihn über seine Vita sexualis befragten, sowohl auf die Geheimhaltung als auch auf die Bedeutung seiner Aussagen aufmerksam. Um zu präzisieren, wie weit die Stärke und die Dauer oder, besser ausgedrückt, die qualitative und quantitative Erektionsunfähigkeit mit dem Sitz einer arteriellen Gefäßstörung im Beckenbereich in Zusammenhang gebracht werden kann, haben wir den von *Ratschow* geprägten „Beckentyp" dem angiographischen Bild entsprechend in sich unterteilt.

Wir unterscheiden:

1. den hohen Beckentyp: Verschluß der Aorta abdominalis in oder oberhalb der Bifurcatio aortae,

2. den mittleren Beckentyp: Verschluß der A. iliaca communis (wobei es sich um einen einseitigen oder doppelseitigen mittleren Beckentyp handeln kann),

3. den tiefen Beckentyp: Verschluß der A. iliaca interna („ein- oder doppelseitiger tiefer Beckentyp"), (Abb. 1).

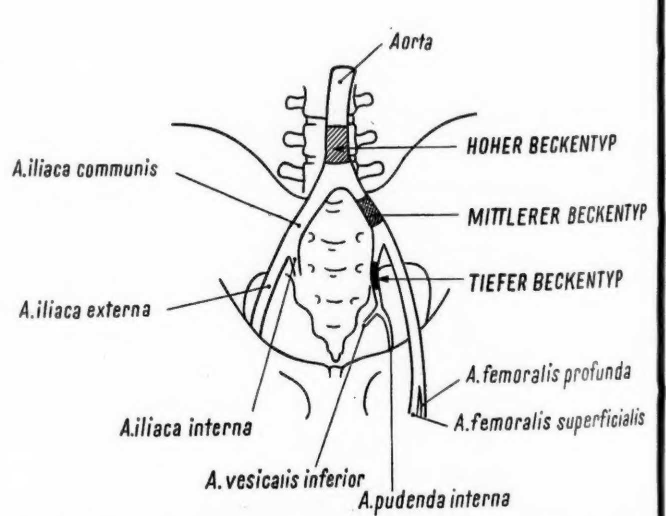


Abb. 1: Schematische Darstellung der verschiedenen Obliterationsstellen in den Beckenarterien. Der mittlere und tiefe Beckentyp sind nur auf einer Seite eingezeichnet.

Wir lassen bei unserer Abhandlung absichtlich den Verschluß des oberen Bereiches der A. iliaca externa außer Betracht, da wir gesehen haben, daß von ihr keine Störungen der Sexualfunktion zu erwarten sind, denn von diesem Gefäß gehen nur wenige kleine Gefäße zwecks Versorgung der Genitalsphäre ab. Die Abb. 2, 3, 4*) demonstrieren die oben erwähnten Beckentypen.

Für unsere Untersuchungen standen uns insgesamt 9 Patienten mit angiographisch nachgewiesenem Beckentyp zur Verfügung, deren Krankengeschichten wir aber nicht einzeln aufführen wollen. Bei der Einschätzung der Potenz haben wir mit Absicht nicht das Alter der Patienten berücksichtigt, da naturgemäß Abweichungen von altersbedingten physiologischen Zuständen auf jeden Fall fast immer vorliegen. Trotzdem mußten wir die über die Sexualfunktionen gemachten Angaben auf einen Nenner bringen. Daher wurde ganz allgemein die Potenz, welche ein halbes Jahr vor dem ersten Anzeichen der Durchblutungsstörung vorhanden war, als 100%ig angenommen. Die nun während der eigentlichen Krankheitsphase und nach versuchter Therapie angegebene Impotenz wird im Verhältnis zu diesen 100 % eingeschätzt.

Die Untersuchungsergebnisse haben nun gezeigt, daß sich bei einem Verschluß der Aorta abdominalis in oder oberhalb der Bifurkation (hoher Beckentyp) die Impotentia coeundi meistens als erstes Symptom anzeigt. Sie stellt sich zwar langsam ein, bleibt aber trotz Behandlungsversuch (Blockaden, Sympathektomie und gefäßdilatierende Mittel) beinahe beständig weiterbestehen, obwohl sich die übrigen Symptome öfters noch relativ gut zurückbilden können. Im Gegensatz zu unseren Beobachtungen haben *Blues, Alnor* und *Peter* bei einigen Fällen mit vollständigen Aortenverschlüssen keinerlei Einschränkung der Sexualfunktionen, sei es auch nur für vorübergehende Zeit, gefunden. Dies ist um so verwunderlicher, da es sich bei ihren erwähnten Fällen um Männer des fortgeschrittenen Alters handelte (55—66 Jahre).

*) Die Abb. befinden sich auf S. 1694.

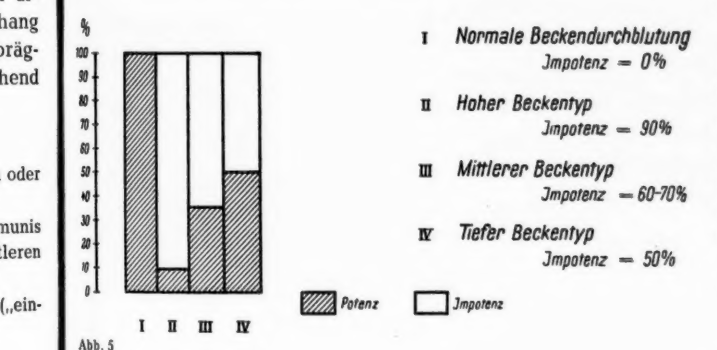


Abb. 5

Kommen wir nun zum mittleren Beckentyp. Hier besteht natürlich ein großer Unterschied im Sexualfunktionsausfall zwischen dem einseitigen und doppelseitigen mittleren Beckentyp. Beim letzteren, also bei einer Obliteration beider Aa. iliacae communes sind unserer Meinung nach fast alle Sexualfunktionen erloschen. Dies hat auch *Loose* festgestellt. Es interessiert uns jedoch mehr der Grad des Erektionsausfalles beim einseitigen Verschluß der A. iliaca communis. Den Aussagen der Patienten entsprechend stellt sich hier in der Regel für eine Zeit von durchschnittlich 2—4 Monaten eine Impotentia coeundi von 80—100% ein. Danach wird die Potenz allmählich wieder besser. Nach einigen Monaten (1/2 Jahr) bleibt meistens noch eine Impotenz von ca. 60% zurück. Es kann aber nicht gesagt werden, ob die Besserung der Potenz sich durch die vorgenommenen therapeutischen Maßnahmen oder ganz von selbst eingestellt hat. Es fehlen uns, um das zu entscheiden, die nötigen Vergleiche (unbehandelte Patienten), da sich unsere Untersuchungen nur auf behandelte Patienten erstreckten. Diese Besserung der Potenz scheint sich spontan, ohne Behandlung, einstellen zu können, sofern die restliche gegenseitige Blutversorgung gut ist. Wir haben bei einem 30j. Mann nach akutem Verschluß der Iliaca communis an ihrer Teilungsstelle durch ein kriegsbedingtes Aneurysma beobachten können, daß die Impotentia coeundi zwei Monate angehalten hat und danach vollständig verschwunden ist.

Auch beim tiefen Beckentyp (Verschluß der A. iliaca interna) müssen wir zwischen einseitigem und doppelseitigem Beckentyp unterscheiden. Uns stehen nur Fälle mit einseitigem Verschluß der inneren A. iliaca zur Verfügung. Die hier von den Patienten angegebenen Potenzstörungen sind geringer als beim hohen und mittleren Beckentyp. Im Anfangsstadium der arteriellen Erkrankung stellt sich durchschnittlich ein Potenzverlust von 60 % für 2—4 Monate ein. Danach tritt eine erhebliche Besserung ein. Nach 6—9 Monaten beträgt der Grad der Impotenz noch zwischen 30 und 50% (Abb. 5).

Anschr. d. Verf.: Dr. med. R. Scheer, Evangel. Fliedner-Krkhs., Neunkirchen (Saar).

DK 616.69 - 008.14 - 02 : 616.136/.137 - 005

FRAGEKASTEN

Frage 85: Wie behandelt man heute die *Parkinson*sche Krankheit?

Antwort: Unsere Erfahrungen in der **Behandlung des Morbus Parkinson** beschränken sich aus äußeren Gründen auf die folgenden Medikamente:

1. Parpanit von der Fa. *Geigy*, Basel. Wir sahen davon bei einschleichenden Dosen bis zu dreimal 1 bis dreimal 2 Tabl. à 0,05 g gute Einwirkungen auf die Rückbildung des Rigors. Die postenzephalitischen Parkinsonkranken sprachen am besten an. Bei arteriosklerotischen Parkinsonkranken und bei sehr weit fortgeschrittenen Fällen waren vasomotorische Störungen wie Schwindel, Kopfschmerzen und Blutdruckabfall doch der weiteren Dauertherapie in der genannten Dosis im Wege. Überhaupt eignen sich die gegen Parkinsonismus empfohlenen Medikamente nicht zur Behandlung von Kranken mit Hochdruck und insbesondere mit renalfixiertem Hochdruck.

2. Myanesin, das von Organon als Oranixon, von *Byk Gulden* als M 1 Byk in den Handel gebracht wurde. Myanesin setzt zweifellos den Tonus, d. h. den reflektorischen Muskeltonus der quergestreiften Muskulatur herab. Wir gaben es deshalb in Form von M 1 Byk bei zahlreichen Kranken mit Spastik und Rigor. Der Effekt ist deutlich, aber in Dosen, die doch Nausea und Nebenerscheinungen machen. Besonders wichtig ist, daß das Myanesin schon in den therapeutischen Dosen eine gewisse hämolytische Nebenwirkung hat, die um so stärker zu bedenken ist, als wir nur von der Injektionsbehandlung einen nennenswerten Erfolg sahen, nicht aber von der Tablettenbehandlung mit Byk M 1 (0,25 g pro Tabl., dreimal 1 bis dreimal 2 Tabl.).

3. In Dänemark wird das Präparat Rigidyl hergestellt, das in Österreich als PKM Monit im Handel ist (Absam, Tirol). *Stuppler* hat dieses Mittel an unserer Klinik bei einer Serie von Pat. ausprobiert und auch elektromyographische Kontrollen gemacht. Das Mittel wirkt sehr gut auf den Rigor ein, hat wenig Nebenerscheinungen und hat keine euphorisierende Komponente; der Effekt beruht wohl größtenteils auf seiner parasympatikolytischen Wirksamkeit.

4. Das heute am meisten verordnete Mittel gegen den *Parkinson*rigor ist das Artane, das in Tabletten von 2 und 5 mg im Handel ist. Auch bei diesem Mittel besteht die parasympatholytische, also spasmolytische, anticholinergische und auch eine gewisse zentralstimulierende Wirkung im Vordergrund. Wegen seiner atropinähnlichen Wirksamkeit wird es wie die klassische bulgarische Kur in vorsichtig ansteigenden Dosen verordnet. Wir beziehen das Mittel von der Fa. *Lederle* und gehen bis zu Maximaldosen von 40 mg, fallen dann wieder ab und stellen uns auf eine Dauermedikation ein. Eine solche Einstellung ist im allgemeinen ambulant möglich, wenn nicht Nebenerscheinungen oder Kreislaufkomplikationen zu schaffen machen.

5. Wir benutzen sehr gerne das Mittel Akineton, das von *Knoll* in Ludwigshafen hergestellt wird und das zu denen gehört, die am wenigsten Nebenwirkungen machen. Auch das Akineton, das in Tabl. zu 2 mg vorliegt, muß man in üblich ansteigenden Dosen verordnen. Wir beginnen mit zweimal 1 Tabl. und steigern dann allmählich.

6. Aturban Ciba, Basel. Wir haben nur in einzelnen Fällen Erfahrungen mit diesem neuen Mittel der Ciba sammeln können. Es soll aber nach dem Schrifttum einen sehr guten Effekt auf Rigor, Akinese und Tremor haben, wobei die Wirkung auf den Tremor natürlich zuletzt und am wenigsten in die Augen fallend ist. Auch dabei ansteigende Dosen: man beginnt mit zweimal 1 Tabl. à 5 mg und steigert bis dreimal 2, um sich sodann auf die Dauer der Erhaltungsdosis einzustellen.

Alle diese Medikamente kann man vorsichtig kombinieren mit Antihistaminika. Wir haben persönliche Erfahrung mit der Kombination von Akineton mit Soventol (Tabl. zu 50 mg Soventol), die Knoll, Ludwigshafen, empfiehlt. Wir haben den Eindruck, daß dadurch eine gewisse Summationswirkung erzielt wird, und geben zum Akineton 2—3mal 1 Tabl. à 50 mg Soventol.

Einen vollständigen Überblick über die medikamentösen Möglichkeiten der Behandlung des Parkinsonsyndroms hat kürzlich *Kurt Hartmann — von Monakow* aus Zürich in einer vorzüglichen Monographie „Das Parkinsonsyndrom, Klinik und Therapie" gegeben (Verlag S. Karger, Basel, Suppl. 109 zur Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica, 1960).

Über allen diesen modernen Mitteln vergessen wir aber die klassische bulgarische Kur mit Belladonnaextrakten nicht. Wir benutzen dafür seit Jahrzehnten das Homburg 680 und beginnen mit einem Tropfen am Abend, steigern auf dreimal 1 Tropfen und dann allmählich bis zur Maximaldosis, die man am Eintritt einer starken Pupillenerweiterung, die an Starre heranreicht, erkennen kann. In vielen Fällen hindert auch die auftretende starke Einschränkung der Speichelsekretion eine weitere Steigerung der Dosis. Wir steigern bis zu dreimal 12 Tropfen, das entspricht etwa $1\frac{1}{4}$ mg Atrophin oder knapp 0,3 Gesamtextrakt der Belladonnawurzel.

Die Domäne der chirurgischen Intervention durch stereotaktische Operationen liegt ohne Zweifel beim Hemiparkinsonismus. Es wird dabei auf der kontrolateralen Seite entweder im Bereich des inneren Anteils des Pallidums oder aber im Bereich der afferenten Systeme im Thalamus (Ventralkern) elektrokoaguliert nach vorheriger Reizung und bereits zuvor erfolgter Luftenzephalographie. Besonders durch die Thalamusoperation soll nach *Hassler* eine wesentliche Besserung des Tremors erzielt werden, eine Besserung, die medikamentös kaum zu erreichen ist. Bei der Pallidotomie wird mehr der Rigor günstig beeinflußt. Allerdings ist eine medikamentöse Nachbehandlung mit einem der oben erwähnten Anti-*Parkinson*-Mittel in der Regel erforderlich, wenn auch in nicht mehr so hohen Dosen wie präoperativ.

Therapeutisch nicht zu vergessen sind selbstverständlich Bewegungsübungen, physikalische Behandlung etc. Außerdem ist vor Einleitung der Behandlung zu bedenken, daß eine genaue diagnostische Klärung gerade bei älteren Menschen im Hinblick auf den internen Status (Hochdruck und Hochdruckfolgen etc.) erforderlich ist. Wir pflegen deshalb eine intern neurologische Vorbeobachtung, bei der zugleich die Therapie eingeleitet wird, zu empfehlen.

Priv.-Doz. Dr. med. *F. Erbslöh*, II. Med. Univ.-Klinik, München 15, Ziemssenstr. 1

REFERATE

Kritische Sammelreferate

Aus der Bristol-Klinik (z. Z. „Europäischer Hof"), Bad Nauheim (Leitender Arzt: Dr. med. G. *Fiegel*)

Differential-Indikation synthetischer Glukokortikoide

von G. FIEGEL

Im Bestreben, die Wirksamkeit vorwiegend entzündungshemmender, synthetischer NNR-Hormone zu steigern und gleichzeitig die Gefahr der Nebenerscheinungen so weit wie möglich zu verringern, sind in den letzten Jahren eine Anzahl von Verbindungen bereitgestellt worden, die weit wirksamer als Prednison/Prednisolon bei gleichhoher Dosierung erscheinen und die inzwischen in den meisten Kliniken Eingang gefunden haben.

Wäre es nur so, daß sich eine Steigerung der Wirksamkeit allein auf die relativ geringere Dosis (bei einem Gewichtsvergleich der Wirksubstanzen) beschränkte und weder bezüglich Nebenerscheinungen noch sonstiger Eigenschaften gewisse indikationsabhängige Vorteile vorhanden wären, könnte man den damit errungenen Erfolg nicht sehr hoch bewerten. Tatsächlich läßt aber die intensivere Beschäftigung mit diesen neuen Kortikosteroiden eine Differenzierung zu, die durch ihre Brauchbarkeit und Vorzüge unter gewissen Voraussetzungen und bei einigen Indikationen bestimmt wird. Solche Indikationen und Voraussetzungen nach dem heutigen Stand unserer klinischen Erfahrungen herauszuheben, die nun entweder für **Dexamethason** (D), **Methylprednisolon** (MP), **Triamcinolon** (T) oder **Prednison/Prednisolon** (P.) am geeignetsten erscheinen müssen, ist Gegenstand der vorliegenden Zusammenstellung.

Es liegt in der Natur dieser Betrachtung und im Sinne der Sachlichkeit, die ausgearbeiteten Richtlinien als vorläufig, als eine Art Diskussionsgrundlage aufzufassen, da Beobachtungen über 5 Jahre hinaus noch nicht vorliegen und möglicherweise eine Anzahl neuer Gesichtspunkte berücksichtigt werden muß — sobald eine Rückschau über die Erfolge, Mißerfolge und Nebenerscheinungen bei über Jahre hindurch geführter Therapie möglich wird —, und weil auf Grund der Neuartigkeit der in Rede stehenden Kortikoidverbindungen eine Anzahl von Krankheitsbildern, die zuweilen gut auf Steroide ansprechen, noch nicht in ausreichend großer Fallzahl mit diesen Wirkstoffen behandelt werden konnten.

Bei der Auswertung des uns verfügbaren Schrifttums wurde in der Weise vorgegangen, daß wir dem Leser durch die jeweiligen Zitate Zugang zur Originalliteratur ermöglichen, haben jedoch als Fazit nur solche Empfehlungen übernommen, die mit eigenen Erfahrungen übereinstimmen. Durch eine alle Standpunkte berücksichtigende Diskussion etwa abweichender Schlußfolgerungen anderer Autoren wäre der Rahmen der Arbeit zu weit geworden.

Allergischer Formenkreis

Verglichen mit Prednison/Prednisolon ist besonders Dexamethason in bezug auf Wirkungseintritt, Wirkungsdauer und Dosis überlegen (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), wobei der Wirkungsfaktor mit 10 (1,3), nach Rondelet (6) sogar mit 12 angegeben werden kann. Triamcinolon, das insbesondere bei adipösen Asthmatikern empfohlen wird, erfährt bezüglich dieses Faktors unterschiedliche Beurteilung; der Wirksamkeitsfaktor liegt bei 8 (9, 10, 11, 12, 13, 14). Nicht nur bei dieser Indikation werden aber seine diuretischen Eigenschaften besonders geschätzt.

Nach Feinberg u. Feinberg wurden die Wirksamkeitsfaktoren von D. zu MP. und T. mit 12:10:6 angegeben (9); 6-Methylprednisolon ist durchschnittlich 25% stärker als Prednison wirksam (15, 16).

Die Initialdosen müssen individuell unterschiedlich gewählt werden und liegen bei etwa 30—50 mg Prednison-Äquivalent. Für die Dauermedikation (als Erhaltungsdosis) sind für D. 1—4 mg, T. 2—6 mg, MP. 4—8 mg im allgemeinen auskömmlich (1—18).

Wie bei der **Rhinitis vasomotorica, Urtikaria, Quinckeschem Ödem, generalisierten allergischen Ekzemen,** so erscheint auch bei allen übrigen allergischen Erkrankungen D. am schnellsten wirksam, gefolgt von T., MP. und schließlich P.

Selbstverständlich ist der Wirkungseintritt daneben von der Art der Applikation abhängig, wobei in hochakuten Fällen stets den intravenösen Formen der Vorzug zu geben ist.

Bemerkenswert ist die Mitteilung (2, 3), daß nach Absetzen von D. **bei Asthmatikern** eine Nachwirkung der Glukokortikoid-Wirkung bis zu 2 Wochen beobachtet wurde, ein Vorteil, der den anderen Steroiden nicht ebenso deutlich zukommt und der sich auch in der Rheumatherapie ausnützen läßt.

Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises

Auch bei dieser Indikationsgruppe sind sich alle Autoren darüber einig, daß der schnellste Wirkungseintritt mit D. zu erreichen ist. Die analgetische Wirkung setzt zumeist schon am ersten Tag ein (19, 20, 21, 22, 23, 24), das Fieber der **Polyarthritis acuta** pflegt rasch abzufallen (19, 20, 24), zuweilen ist auch der Temperaturabfall zögernd (18), der antiphlogistische Effekt ist allgemein überzeugend (1, 19, 20, 23, 25, 26), die Gelenkschwellung bildet sich zurück, die Beweglichkeit nimmt zu. Parallel mit der Rückbildung klinischer Akuitätszeichen finden sich Absinken von BSG, C-reaktivem Protein und Antistreptolysintiter (25, 26).

Verglichen mit P. ist D. 1:7—10 wirksamer, während P. zu T. nach Hart (27) nur wenig differiert. Nach seinen Erfahrungen entsprechen 5 mg P. = 4 mg T. Der Ansicht Neustadts (28), der das Wirkungsverhältnis mit D. 1,4:T. 7—8:MP. 8,12:P. 11,4 errechnet, kann ebenfalls beigepflichtet werden. Miehlke (29) empfiehlt auf Grund der diuretischen und der appetiteinschränkenden Eigenschaften T. für adipöse Kranke mit **primär chron. Polyarthritis** und entsprechend P. für untergewichtige Rheumatiker. Wir nehmen, — ebenso wie Freyberg (30) — an, daß D. noch stärker als P. appetitsteigernd wirkt.

Bei Berücksichtigung der möglichen Nebenerscheinungen in einer für lange Zeit geplanten Therapie erscheint MP. oder D. am geeignetsten (31, 32, 33).

Nephrose

Die Behandlung von Nephrosen mit den neuesten Steroiden ist vorerst in wenigen Arbeiten beschrieben worden.

Seiner starken diuretischen Eigenschaften wegen erscheint T. zu bevorzugen zu sein. Hellman (34) u. Priley (35) konnten nach

einer Latenzzeit von 10 Tagen mit einer Tagesdosis von 20 mg T. bei den von ihnen behandelten Kindern eine gute Diurese bis zur restlosen Ausschwemmung der Ödeme erzielen. Es wird empfohlen, wegen der Rezidivgefahr eine geringere Erhaltungsdosis für längere Zeit beizubehalten. Neben der Ödemausschwemmung konnte die Proteinurie beseitigt werden, die Hypoproteinämie und die Hyperlipämie konnten normalisiert werden. Fünf von Slater (36) behandelte Nephrosen wurden mit D. nicht eindeutig gebessert.

Eine Tagesdosis zwischen 20 und 32 mg T. erscheint bis zur restlosen Ausschwemmung der Ödeme am Platze, anschließender Abbau bis auf eine Erhaltungsdosis von 4—6 mg pro die über mehrere Wochen ist zu empfehlen.

Nebennierenrinden-Insuffizienz

In der Behandlung des **Morbus Addison** und des **Hypopituitarismus** stellte Lichtwitz (1) eine 10- bis 15fach stärkere Wirksamkeit des D. gegenüber dem P. fest, beim adrenogenitalen Syndrom erwies sich D. sogar als 40—66mal stärker wirksam als P.

Nach Rousso (37) kann bei **kongenitaler NNR-Hyperplasie,** wie auch bei verschiedenen Formen des **Virilismus** die stark ausgeprägte, hypophysenhemmende Wirkung dés D. mit Vorteil ausgenützt werden. Allerdings weist Tilling (38) mit Recht darauf hin, daß D. nicht zur alleinigen Therapie von NNR-Insuffizienzen ausreicht, da mit diesem Glukokortikoid die Mineralstoffwechselstörungen ebensowenig ausgeglichen werden können, wie mit T., MP. oder P. allein. Für diese Fälle ist das diuretisch am stärksten durchgreifende T. am ungeeignetsten; normalerweise wird man Kombinationen von P. oder MP. mit Cortexon (= DOCA), am besten in Depotform bevorzugen (39, 40, 41, 42).

Lebererkrankungen

Die therapeutischen Empfehlungen unterscheiden streng zwischen akuten und chronischen, kompensierten und dekompensierten Leberaffektionen.

Zum D. sei vorweggenommen, daß vor allem bei **chron. Hepatitiden** und **Leberzirrhosen** die katabole (und antianabole) Wirkung des D. unerwünscht erscheint. Es konnte schon bei niedriger Tagesdosis von 1,5 mg D. nach vierwöchiger Behandlung eine Verschlechterung des Aufnahmebefundes beobachtet werden (18).

Durch gleichzeitige Gabe von Testosteron oder anderen Anabolika (Nor-Androstenolonphenylpropionat) ließ sich sowohl der katabole Effekt als auch ein Absinken des Ca-Blutspiegels aufheben. Trotzdem würden wir bei chronischen Lebererkrankungen dem MP. oder P. den Vorzug geben. Bei vorhandener Dekompensation sollte bis zur Ausschwemmung T. gegeben werden, um später zur Dauermedikation auf MP. oder P. einzustellen (17, 18). T. ist auch auf Grund einer negativen Beeinflussung des Appetites für die Dauermedikation bei chronischen Lebererkrankungen weniger geeignet.

Bei frischen Hepatitiden wird D. auf Grund zuverlässiger Wirkung und raschen Wirkungseintrittes von manchen Autoren bevorzugt (38, 43, 44). Initial werden Tagesdosen bis zu 10 mg D. verabfolgt (43). Unter diesem Vorgehen kommt es rasch zu einem Sturz der Bilirubinwerte, so daß angenommen wurde, die hepatitische Entzündung werde direkt beeinflußt (38). Scheiffarth u. Zicha (44) konnten auch Bilirubinspiegel, Serumcholesterin und alkalische Phosphatasewerte von Stauungsikterus-Patienten innerhalb weniger Tage mit D. zu annähernd normalen Befunden zurückführen.

Bei chronisch kompensierten und dekompensierten schweren **Leberparenchymschäden** ist oftmals eine Kombinationsbehandlung mit Prednison, Androgenen, Leberhydrolysaten und Vitaminen am erfolgversprechendsten (45, 46, 47, 48).

Herzerkrankungen

Über die Glukokortikoidbehandlung bestimmter Herzerkrankungen mit P. liegen bereits zahlreiche Erfahrungen vor (49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60). Eigene Erfahrungen zu gewissen Vorteilen, die T. bei einschlägigen Indikationen bietet, wurden 1958 von uns berichtet (17). Insbesondere bei **kardialen Dekompensationen** bewirkt dieses Kortikoid eine Diurese meist schon am zweiten Behandlungstage, Glykoside können eingespart werden und das subjektive Befinden bessert sich deutlich.

Praktisch haben sämtliche Glukokortikoide einen gewissen diuretischen Effekt zu Beginn der Therapie, der jedoch am ausgeprägtesten unter T. ist. — Auch ist eine elektrokardiographisch nachweisbare Zunahme der koronaren Durchblutung (17, 18, 49) allen Glukokortikoiden eigen, meist läßt sich auch von der dritten Behandlungswoche an eine Hebung der Kammerendteile nachweisen. Ebenfalls ohne markante Unterschiede verhalten sich P., MP., T. und D. bezüglich der Einsparung von Herzglykosiden.

Dagegen muß damit gerechnet werden, daß es bei Anwendung von P., auch zum Teil von MP., für längere Zeit wiederum zu einer Verschlechterung des Herzzustandes kommt, wenn erneute Dekompensationszeichen durch eine Na-Retention hervorgerufen werden.

Diese Gefahr ist bei T. und D. kaum gegeben, wenn auch grundsätzlich eine intermittierende Glukokortikoidmedikation hier einer Dauertherapie mit unveränderten Erhaltungsdosen vorzuziehen ist. Am besten bewährt es sich immer wieder, kortikoidfreie Intervalle einzuschieben und die Zufuhr der Hormone nie über 4 Wochen Dauer aufrechtzuerhalten.

Gegen eine Verwendung des D. bei Herzerkrankungen spricht die Möglichkeit einer Exzitation. Treten innere Unruhe, Erregtheit, Neigung zu Hyperhidrosis auf, so sollte eine Umstellung auf MP. oder T. versucht werden.

Da entsprechende Hinweise aus dem Schrifttum bislang noch nicht verfügbar sind, sollte aus eigener an über 400 Herzkranken gewonnener Erfahrung empfohlen werden, bei Dekompensierten dem T. den Vorzug zu geben, während kompensierte Herzkranke, auch rekompensierte, am besten mit MP. einzustellen sind.

Blutkrankheiten

Beim Blutgesunden kann bereits nach wenigen Tagen einer T.-Medikation ein Wiedererscheinen von Eosinophilen, z. T. eine geringgradige Eosinophilie im peripheren Blut registriert werden, ein Phänomen, das auch unter der Gabe anderer Kortikoide bemerkt werden kann, jedoch erst nach längerer Medikation eintritt. Bezüglich dieses Verhaltens der Eosinophilen ist das D. dem T. am nächsten stehend, wie überhaupt bei der Beeinflussung des peripheren Blutbildes beim Blutgesunden beide Cortisonderivate die größte Ähnlichkeit aufweisen (17, 18). Erwähnt sei in diesem Zusammenhang noch, daß T. wie D. beim Gesunden überwiegend die Zahl der Segmentkernigen senkt. Anders freilich verhalten sich die Lymphozyten, die überwiegend nach T. abnehmen, nach D. (mäßig) ansteigen. Hb., Erythrozytenzahl und Hämatokrit steigen unter T.- und D.-Therapie an.

Schrifttumshinweise zu P., MP., T. und D. in der Therapie von Blutsystemerkrankungen sind reichlich vorhanden, Hinweise auf besondere Vor- oder Nachteile liegen aber nicht vor. Die Beurteilung der Wirksamkeit der einzelnen Steroide ist darüber hinaus sehr erschwert, da in den allermeisten Fällen von vornherein Kombinationsbehandlungen mit Zytostatika u. a. eingeleitet werden. Trotzdem ist angeregt worden, **akute Leukämien** mit hohen Dosen von D. zu behandeln (61) und nach erreichter Remission auf P. umzustellen. Nach Polli (61) läßt sich jedoch keine Spezifität der einzelnen Derivate für eine bestimmte Indikation festhalten.

Beim hämolytischen Syndrom soll allerdings D. den anderen Steroiden überlegen sein (36, 62). Wir selbst sahen bei akuten Leukämien, die hochdosiert mit D. und Zytostatika und Antibiotika behandelt wurden, rasch einsetzende Remissionen, wobei initial mit 10—15 mg D. dosiert und nach erreichter Remission und allmählicher Reduzierung der Dosis auf P. oder MP. übergegangen wurde.

Chronische Leukämien dürften noch am sichersten durch P. oder MP. beeinflußt werden. Die individuell zu wählende Initialdosis kann sehr hoch sein. Meist sind auch hier zusätzlich Zytostatika am Platze.

Aleukämische Leukämien mit Drüsenpaketen und großem Milztumor reagieren sehr gut auf MP., auch in Kombination mit Zytostatika. Zur Erhaltungstherapie sind niedrige Gaben von Zytostatika allein ausreichend (17, 18, 63, 64, 65, 66).

Bei **leukopenischen Reaktionen** erscheint P. am sichersten, D. am relativ unwirksamsten, wenn auch keinesfalls völlig unbrauchbar. Protektiv, d. h. hier zum Schutze des Knochenmarkes gegen eine eventuelle toxische Schädigung durch Zytostatika, ist D. jedenfalls

überzeugend brauchbar. — In der Therapie von **Thrombozytopenien** sind P., MP. und D. gleich gut wirksam, vermutlich auch T., wozu jedoch Erfahrungsberichte nicht vorliegen.

Infektionskrankheiten

Zahlreiche Autoren (66, 67, 68, 69, 70, 71, 72 u. a.) stellen bei Zugabe von Glukokortikoiden zur antibiotischen Therapie einen günstigen — nicht selten sofort einsetzenden — Einfluß auf das Krankheitsbild fest. Es erscheint deshalb auch die Annahme berechtigt, daß die Erreger unter dem Einfluß der Hormone z. T. den Antibiotika gegenüber sensibler werden und daß die bakteriostatische Wirkung dieser Substanzen eine Potenzierung erfährt.

Ein Unterlassen der zusätzlichen Glukokortikoidmedikation bei schweren Infektionskrankheiten (insbesondere mit toxischen Erscheinungen) könnte heute als Kunstfehler angesehen werden. Die Wahl des entsprechenden Steroids bei lebensbedrohlichen Zuständen ist sehr wichtig; bedeutet doch eine i.v. Applikation einen bedeutenden Zeitgewinn. Die intravenöse Applikation von MP. oder D. hat gegenüber dem P. den Vorteil, als die erstgenannten Substanzen in der Wirkung sich rascher entfalten.

Voit u. Tilling (43) sahen eine sehr gute antipyretisch-antitoxische Wirkung von D. bei einer Initialdosis von 5—7 mg mit einer Anlaufzeit (bis zur vollen klinischen Wirkung) von 2 Stunden nach peroraler Medikation. Die Anlaufzeit der übrigen Derivate ist im Durchschnitt um das Doppelte länger.

Da D. eine starke Appetitanregung zu leisten vermag, die in kurzer Zeit zu einer echten Gewichtszunahme führt, kann man es als wahrscheinlich ansehen, daß es sich insbesondere in der Kombinationsbehandlung der Tuberkulose (18, 72) mit Tuberkulostatika einen festen Platz erobern wird. Da die Kranken, die nach dieser Medikation eine meist rasch einsetzende Besserung, insbesondere den wiedergewonnenen Appetit und eine Gewichtszunahme sehr deutlich verspüren, ist die fehlende euphorisierende Wirkung dieses Cortisonderivats hier durchaus kein Nachteil. So gibt auch Douchy (73) vor allem bei frischen exsudativen Tuberkulosen dem D. den Vorzug. Auch bei den Mesenterialtuberkulosen hat sich das D. bewährt (72) und zu einer schnellen Einschmelzung von Lymphknotenpaketen geführt. Die zu Gewichtsabnahme und Appetitmangel führende Medikation von T. erscheint bei der Behandlung von Infektionskrankheiten ungeeignet.

Apoplexie

Auf Grund einer Anzahl von Veröffentlichungen in- und ausländischer Autoren (74, 75, 76, 77, 78) hat sich die Therapie der Apoplexie mit NNR-Steroiden mehr und mehr durchgesetzt. Die klinischen Erfahrungen lassen folgendes Vorgehen als bewährt und aussichtsreich erkennen:

Bei der frischen Apoplexie — im bewußtlosen Stadium — sollte unverzüglich eine intravenöse Injektion von 20 mg D. oder 80 mg MP. verabfolgt werden, gleichzeitig in achtstündlichen Intervallen kleinere Mengen i.m., etwa 8—12 mg D. oder 20—30 mg MP. Dank der rascheren Anlaufzeit und stärkeren Wirksamkeit erscheint D. und MP. im akuten Stadium dem P. überlegen.

Ist die Bewußtlosigkeit beseitigt und ist der Kranke zur aktiven Mithilfe in der Bemühung um seine Gesundheit angeregt, kann vorübergehend auf T. umgestellt werden, um eine Diurese zu erwirken. Schließlich sollte auf P. oder MP. umgestellt werden, deren Gabe so lange angebracht erscheint, bis sich Besserungen des Allgemeinzustandes und besonders der Beweglichkeit nicht mehr erwarten lassen, d. h. entweder eine völlige Wiederherstellung eintrat oder nach längerer Beobachtungszeit ein irreparabler Defekt anerkannt werden muß.

Man muß sich dabei vor Augen halten, daß es Apoplektiker gibt (ältere, mit Glukokortikoiden nicht vorbehandelte Kranke), die unter einer D.-Therapie noch nach Monaten, z. T. noch nach einem halben Jahre nach dem Insult eine deutliche Zunahme ihrer Beweglichkeit erreichen, und daß sich eine solche Therapie u. U. erst nach vielen Wochen effektvoll erweist. Nach den bisherigen Beobachtungen ist D. hier besonders erfolgversprechend, auch in der Beeinflussung einer etwaigen sensorischen oder motorischen Aphasie (18). Die bewährten Tagesdosen betragen zu Anfang 3 mg D., nach 2—3 Wochen 1,5 mg für die Dauer von 3 weiteren Wochen, schließlich Abbau und terminale Gabe von 40 IE Depot-ACTH.

Maligne Tumoren

Nachdem dem D. unter den Kortikoiden die stärkste Hypophysenhemmung zukommt, wird verständlich, daß man von diesem Cortisonderivat auch die besten Erfolge in der internen Kombinationsbehandlung von Malignomen hormonabhängiger Geschwülster erwartet.

In einer ersten Mitteilung (18) konnte auch in der Tat von einer erstaunlich schnellen Rückbildung multipler Metastasen bei **inoperablen Mammakarzinomen** berichtet werden, wobei sich stets eine Besserung des Befundes bis zum Schwinden von Lymphknoten und Lungenmetastasen, Appetit und Gewichtzunahme, annähernde Normalisierung der Senkung, des Blutbildes der Elektrophorese unter stabilen Elektrolytverhältnissen verfolgen ließ. Nebenerscheinungen waren selten und so geringfügig, daß sie nicht zur Unterbrechung der Therapie veranlaßten. Die D.-Gaben waren mit solchen von Zytostatika und Anabolika (Durabolin) kombiniert. Die Stabilität des Kalziumhaushaltes wäre unseres Erachtens, ohne Anabolika nicht zu erreichen.

Bei nichthormonabhängigen Malignomen ist in der Mehrzahl lediglich eine subjektive Besserung durch Kortikoide zu erzielen (79).

Scheiffarth u. Zicha (62) berichten über eine vorübergehende Besserung durch D. beim **Morbus Hodgkin;** Kallenbach (80) fand keinen Unterschied im Resultat einer Malignombehandlung durch D. oder P.

Scheiffarth u. Zicha (44) bestätigen den stark analgetischen Effekt des D., der oft eine Opiatebehandlung überflüssig macht.

Insgesamt ist anzunehmen, daß bei der Tumorbehandlung D. zu bevorzugen ist, da wie ausgeführt, die hypophysenhemmende, analgetische und appetitanregende Wirkung dieser Substanz am stärksten ist.

Akut lebensbedrohliche Zustände

Waren bei lebensbedrohlichen Schockzuständen bislang die intravenös verabfolgbaren Prednisolonzubereitungen als Mittel der Wahl anzusprechen, so dürfte durch die neuerliche Verfügbarkeit von D. und MP. (mit rascherem Wirkungseintritt) ein weiterer Fortschritt erzielt sein. Der Wirkungseintritt von Prednisolon i.v. erfolgte ca. 20—30 Minuten p.i., der von D. und MP. setzt bereits nach 7—10 Minuten p.i. ein; die Wirkungsdauer dieser beiden Substanzen wird mit 10 Stunden beziffert. Die Höhe der Dosis ist individuell unterschiedlich und wird deshalb auch unterschiedlich angegeben, jedoch sind hohe Initialdosen sicher stets berechtigt, da in den genannten Fällen Nebenwirkungen kaum zu befürchten sind, während eine Unterdosierung deletäre Folgen haben kann. Lassen sich zuverlässige anamnestische Angaben nicht ermitteln, muß auch an die Möglichkeit einer vorausgehenden Glukokortikoid-Behandlung gedacht werden und eine besonders hohe Initialdosis in Erwägung gezogen werden. In jedem Falle sollte bei bedenklicher Verzögerung des Wirkungseintrittes der Kortikoidmedikation ohne langes Bedenken eine Wiederholung der Injektion erfolgen. Gleichzeitig ist es angebracht, einem Nachlassen der Wirkung durch rechtzeitige Gabe von intramuskulären Injektionen vorzubeugen.

Adäquate Notfalldosen sind: 150 mg P. = 120 mg MP. = 16—20 mg D. (44, 72).

Glukokortikoidtherapie bei Diabetes mellitus

In der Klinik ist die Zuckerkrankheit heute — im Gegensatz zu früheren Ansichten — keine Kontraindikation für die Durchführung einer Glukokortikoidbehandlung mehr. Zumeist steigt der Insulinbedarf mit der Höhe der Steroiddosis.

Im Schrifttum finden sich Hinweise, daß D. die geringste Beeinflussung des Kohlehydrat-Stoffwechsels verursache (6, 81, 82, 83). Voit (43) stellt eine deutliche Akzentuierung des diabetischen Zustandes unter D. beim insulinbedürftigen Diabetes mell. fest, fand aber beim Altersdiabetes eine geringfügige Beeinträchtigung des Stoffwechsels. 22 von uns behandelte Diabetiker brauchten in 14 Fällen mehr Insulin, während 8 eine Dosis von 1,5 mg D. ohne Insulinerhöhung vertrugen (12). Auffallend war jedoch in einigen Fällen eine sehr starke Zunahme der Harnzuckerausscheidung, wie sie unter anderen Cortisonderivaten nicht beobachtet wurde. Das Auftreten

eines Steroid-Diabetes ist allen Derivaten eigen. Nachdem allerdings der Diabetes mell. erst in jüngster Zeit in das Indikationsgebiet der Steroidbehandlung einbezogen wurde, muß es als fraglich angesehen werden, daß D. verglichen mit anderen Cortison-Derivaten die relativ geringste diabetogene Wirkung hat.

Zusammenfassend kann demnach festgestellt werden, daß sich bereits gewisse Indikationen oder Indikationsgruppen abzeichnen, bei denen die Bevorzugung eines bestimmten Kortikoids angebracht erscheint.

Die wichtigsten Indikationen sind nochmals nachstehend tabellarisch erfaßt. Die Zeichen bedeuten: + = geeignet, ++ = mit gewissen Vorteilen, +++ = hervorragend geeignet.

Tabelle 1

Indikationen	**P.**	**MP.**	**T.**	**D.**
Allergien	+	+	++	+++
Asthma bronchiale	+	+	++	+++
Polyarthritiden	+	+	+	+++
Nephrose	+	+	+++	+
NNR-Insuffizienz	+++	++		
Lebererkrankungen, akut	+	+		+++
Lebererkrankungen, chron. dekomp.			+++	
Lebererkrankungen, chron., komp.	++	+++		
Herzerkrankungen, dekomp.			+++	
Herzerkrankungen, komp.	+	+++	+	+
Leukämien, akut				+++
Leukämien, chron.	++	++		+
Leukämien, aleukämisch	+	+++		+
Infektionskrankheiten	+	++		+++
Tuberkulose	+	+		+++
Frische Apoplexie	+	+++		+++
Postapoplekt. Zustände				+++
Hormonabhäng. Tumoren	+	+		+++
Akut-lebensbedrohl. Zustände	++	+++		+++
Bei Diabetes mell.	+	+	+	++
Bei Adipositas			+++	+
Bei Magenunverträglichkeit		+	++	
Bei Psychosen		++		++
Bei Depressionen	+++	+		
Bei Osteoporose	+	++	++	

Die nächstfolgende Tabelle dient zur **Zusammenfassung spezieller Wirkungen und Nebenerscheinungen** der genannten Cortison-Derivate:

Tabelle 2

	P.	**MP.**	**T.**	**D.**
Verstärkte Calziumelimination	+			+++
Verstärkte Ausscheid. von Kalium	++	+		
Verstärkte Ausscheid. von Natrium			+++	+
Verstärkte Ausscheid. von Phosph.	+			+++
Appetitanregung	+	+		+++
Echte Gewichtszunahme				++
Diureseförderung		+	+++	++
Blutdrucksteigerung	+			
Magen-Darm-Störungen	++	+	+	+
Psychische Störungen	++	+	+	+
Herzfrequenzerhöhung				+
Analgetischer Effekt	+	+	+	+++
Entzündungshemmung	+	++	++	+++
Antiallergischer Effekt	+	+	++	+++
Antipyretischer Effekt	+	+	+	++

Hinzufügen läßt sich noch, daß bei Fällen mit schwerem, akutem Krankheitsgeschehen Dexamethason zu bevorzugen ist, hingegen sich für eine Langzeitbehandlung 6-Methyl-prednisolon am besten eignet (84, 85, 86, 87, 88, 89).

Der Übersicht halber werden abschließend in einer dritten Tabelle die in der Bundesrepublik z. Z. im Handel befindliche Cortison-Derivate und deren Herstellerfirmen zusammengestellt:

Tabelle 3

Hersteller	**Prednison**	**Prednisolon**	**Dexamethason**	**Triamcinolon**	**Methylprednisolon**
Boehringer	Cortisid				
Ciba	Ultracorten	Ultracorten-H	Millicorten		
Dembach-Roussel	Cortidelt		Dexa-Cortidelt		
Desitin	Ketecort	Ketecort-H			
v. Heyden				Volon	
Hoechst	Hostacortin	Hostacortin-H			Urbason
Lederle				Delphicort	
Merck	Decortin	Decortin-H	Fortecortin		
Organon	Di-Adreson	Di-Adreson-F	Oradexon		
Pharma-Stern			Decadron		
Pfizer		Deltacortril			
Schering		Scherisolon	Dexa-Scheroson		

Für kritische Anregungen und Mitarbeit bei der Durchsicht des Schrifttums sei Herrn Dr. med. H. W. Kelling an dieser Stelle bestens gedankt!

Schrifttum: 1. Lichtwitz, A. u. Mitarb.: Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), S, 1750. — 2. Wolfromm, R. u. Mitarb.: Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), S. 2305. — 3. Ricciardi, S. A. u. Mitarb.: Minerva med., 50 (1959), S. 946. — 4. Ramos Castano, J.: J. Méd., 40 (1959) S. 354. — 5. Wolfromm, R. u. Mitarb.: Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), S. 356. — 6. Rondelet, J.: Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), S. 1526. — 7. Albores, J. M. u. Kofman, I.: Pren. méd. argent., 38 (1958), S. 3112. — 8. Cagli, V. u. Mitarb.: Minerva med., 50 (1959), S. 941. — 9. Feinberg, S. M. u. Feinberg, A. R.: Amer. med. Ass., 167 (1958), S. 58. — 10. Segal, M. S. u. Duvenci, J.: Bull. Tufts-New Engl. med. Cent., IV, 71 (1958). — 11. Levin, L. L. u. Schwartz, E.: N. Y. St. J. Med., 59 (1959), S. 2710. — 12. Sherwood, H. u. Cooke, A. R.: J. Allergy, 28 (1957), S. 97. — 13. Friedlaender, S. u. Friedlaender, A. S.: Antibiot. Med., 5 (1958), S. 315. — 14. Tilling, W.: Med. Klin., 47 (1958), S. 2025. — 15. Bilka u. Melby: Minn. Med., 41 (1958), S. 263. — 16. Grater, W. C.: Metabolism., 7 (1958), S. 481. — 17. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Münch. med. Wschr., 42 (1958), S. 1605. — 18. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Münch. med. Wschr., 41 (1959), S. 1791. — 19. Rubens-Duval, A. u. Mitarb.: Sem. Hôp. Paris, 35 (1959), S. 2441. — 20. Cislaghi, F. u. Quarti, M.: Minerva med., 50 (1959), S. 959. — 21. Tanca Marengo, J.: Gac. med., 14 (1959), S. 162. — 22. Miehlke, K. u. Thüringer, G.: Z. Rheumaforsch., 18 (1959), S. 131. — 23. Thies, W.: Dtsch. med. Wschr., 84 (1959), S. 2075. — 24. Bunim, J. J. u. Mitarb.: Arthritis a. Rheumatism., 1, 4 (1958), S. 313. — 25. Robecchi, A. u. Mitarb.: Minerva med., 49 (1958), S. 4163. — 26. Galli, T. u. Mannetti, C.: Minerva med., 50 (1959), S. 949. — 27. Hart, F. D. u. Mitarb.: Lancet, 495 (1958). — 28. Neustadt, D. H.: J. Amer. Med. Ass., 170 (1959), S. 1253. — 29. Miehlke, K. u. Schimanski, J.: Z. Rheumaforsch., 11/12 (1959), S. 441. — 30. Freyberg, R. H. u. Mitarb.: 9 th. Int. Conf. Rheuma. Dis., Toronto (1957). — 31. Neustadt, D. H.: Metabolism, 7 (1958), S. 497. — 32. McMahon, F. G. u. Gordon, E. S.: J. Amer. Med. Ass., 168 (1958), S. 1208. — 33. Rosenberg, E. F.: Metabolism, 7 (1958), S. 487. — 34. Hellmann, L. u. Mitarb.: Pediatrics, 686 (1959). — 35. Priley, C. M.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 82 (1959), S. 957. — 36. Slater, J. D. u. Mitarb.: Lancet (1959), 7065, S. 173. — 37. Rousso, Ch. u. Perrier, C. V.: Schweiz. med. Wschr., 89 (1959), S. 405. — 38. Tilling, W.: Münch. med. Wschr., 51 (1959), S. 2362. — 39. Kelling, H. W. u. Fiegel, G.: Ärztl. Forsch., 1 (1957), S. 17. — 40. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Ärztl. Forsch., 1 (1957), S. 21. — 41. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Ärztl. Forsch., 7 (1957), S. 370. — 42. Fiegel, G. u. Fischer, E. K.: Dtsch. med. J., 13 (1959), S. 435. — 43. Voit, K. u. Tilling, W.: Ärztl. Wschr., 10 (1959), S. 184. — 44. Scheiffarth, F. u. Zicha, L.: Med. Welt, 7 (1960), S. 365. — 45. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Ärztl. Forsch., 7 (1958), S. 346. — 46. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Ärztl. Forsch., 4 (1959), S. 158. — 47. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Ärztl. Forsch., 10 (1959), S. 574. — 48. Fiegel, G. u. Fischer, E. K.: Ärztl. Prax., 43 (1959), S. 1526. — 49. Fiegel, G.: Münch. med. Wschr., 46 (1958), S. 1769. — 50. Fleischhacker, H.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), S. 989. — 51. Fiegel, G.: Ärztl. Fortschr., 4 (1959), S. 105. — 52. Pendl, F.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 61 (1955), S. 466. — 53 Greef, K.: Dtsch. med. Wschr., 81 (1956), S. 17. — 54. Lindner, A. u. Stoklaska, E.: Wien. klin. Wschr., 68 (1956), S. 516. — 55. Breu, W.: Münch. med. Wschr., 93 (1951), S. 666. — 56. Benter, W.: Medizinische, 6 (1957), S. 214. — 57. Emich, R. u. Köllner, M.: Wien. klin. Wschr., 69 (1957), S. 989. — 58. Liddle, G. W. u. Mitarb.: Amer. J. Med., 21 (1956), S. 380. — 59. Krick, W.: Med. Klin., 17 (1960), S. 738. — 60. Riederer, J.: Ärztl. Forsch., 11 (1957), S. 566. — 61. Polli, E. u. Eridani, S.: Minerva med., 50 (1959), S. 932. — 62. Scheiffarth, F. u. Zicha, L.: Med. Welt (1959), S. 1737. — 63. Fiegel, G.: Medizinische, 3 (1957), S. 126. — 64. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Münch. med. Wschr., 43 (1955), S. 1439 u. 44, S. 1473. — 65. Fiegel, G.: Med. Klin. (im Druck). — 66. Fiegel, G.: Therap. Gegenw., 12 (1958), S. 489. — 67. Tilling, W.: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med., 61 (1955), S. 239. — 68. Tausk, M.: Schweiz. med. Wschr. (1954), S. 193. — 69. Gros, H. u. Tillin, W.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 223. — 70. Jahn, J. P. u. Mitarb.: J. Pediatrics (1954), S. 640. — 71. Freislederer, W.: Dtsch. med. Wschr. (1955), S. 1348. — 72. Brückner, H. u. Fiegel, G.: Tuberk.-Arzt, 10 (1959), S. 705. — 73. Douchy, P.: Dissertation, Univ. Lille (1959). — 74. Russek, H. J. u. Mitarb.: Amer. J. Med. Sci., 225 (1953), S. 147. — 75. Fiegel, G. u. Kelling, H. W.: Med. Klin., 27 (1959), S. 1245. — 76. Gianoli, A. C.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 1025. — 77. Gianoli, A. C.: Schweiz. med. Wschr., 86 (1956), S. 1235. — 78. Kaiser, H.: Landarzt, 3 (1958), S. 77. — 79. Baumann, E.: Medizinische (1959), S. 659. — 80. Kallenbach, H.: Med. Klin., 43 (1959), S. 1963. — 81. Consolo, F. u. Mitarb.: Rif. med., 73 (1959), S. 270. — 82. Gertaud, P.: Sem. Thér., 35 (1959), S. 125. — 83. Sammelreferat: Fortschr. Med., 3 (1959), S. 78. — 84. v. Kügelgen, B. u. Mitarb.: Z. Kreisl.-Forsch., 9/10 (1959), S. 490. — 85. Feinberg, S. M.: Metabolism, 4 (1958), S. 477. — 86. Caplan, P. S.: Metabolism, 4 (1958), S. 505. — 87. Dwyer, F. X.: Metabolism, 4 (1958), S. 534. — 88. Kirsner, J. B. u. Spencer, J. A.: Metabolism, 4 (1958), S. 537. — 89. Yunis, A. A. u. Harrington, W. J.: Metabolism, 4 (1958), S. 543.

Anschr. d. Verf: Dr. med. G. Fiegel, Bad Nauheim, Kurstr. 7.

Panorama der ausländischen Medizin

Belgien: Januar bis Februar 1960

Die zytochemische Lokalisierung der Adenosintriphosphatase in den Eiern der Säugetiere und ihre Beziehung zum morphogenetischen Organisationsplan

In einem Vortrag vor der „Académie Royale de Médecine de Belgique" legte Prof. Dalcq die Resultate seiner neuesten Untersuchungen an Eiern von Ratten, Mäusen, Kaninchen und Maulwürfen zum zytochemischen Nachweis der alkalischen Adenosintriphophatase vor. Man bebrütet Keime im ersten Stadium vom ovariellen Oozyten bis zum Blastozyten, den man aus den Cornu uteri gewinnt. Diese werden in ein entsprechendes Milieu gebracht, wo die Dephosphorylierung der Adenosintriphosphorsäure stattfindet. Ein Präzipitat von Trikalziumphosphat zeigt die charakteristische Lokalisation an, und zwar nicht nur bei gefrorenen Eiern, sondern auch bei in Formol fixierten Eiern. Die frappantesten Vorgänge spielen sich an der Eioberfläche ab, genauer gesagt entlang der Furchen. Das kortikale Enzym wirkt nicht auf das Zytoplasma, sondern unmittelbar außerhalb desselben. Es diffundiert selbst in das Milieu durch die Membrana pellucida. Bei der Suche nach der tiefen Lokalisation des Enzyms wurde die schon sehr elektive Methode nach *V. Kossa* vervollkommnet. (Diese Methode basiert auf der Umbildung von Trikalziumphosphat in Silberphosphat und der Dissoziation desselben mittels Ultraviolettbestrahlung, wobei sich das metallische Silber „in situ" befindet.) Nach der verbesserten Methode werden die Präparate (ob bebrütet oder nicht) in ein kurzes NO_3 Ag-Bad gegeben, ehe sie fixiert werden. Diese neue Methode brachte 2 Reihen von Resultaten. Die eine betrifft das normale Ei, die andere das angebrütete Ei. Der vollständige Nachweis von freien Phosphat-Radikalen zeigt in dem Ratten- und Mäuse-Ei in allen untersuchten Stadien ein Organisationsfeld sowohl kortikal als auch in der Tiefe. Dieses gemischte Feld ist an der Oberfläche körnig, in der Tiefe diffus (von mikroskopischer Größe) und hat sein Maximum in der Keimregion, die den Embryo tatsächlich formt. Es konnte festgestellt werden, daß dieses Feld die Freisetzung der Phosphate durch die kortikale Adenosintriphosphatase aktiviert. Die zweite Gruppe der Resultate mit der sogenannten Silbermethode betrifft die tiefen Lokalisationen der alkalischen Adenosintriphosphatase. Nur ausnahmsweise findet man sie in den Mitochondrien, dagegen regelmäßig in dem Kern, wo der Ursprung in den klaren Blasen zu sein scheint, welche die Nukleolen enthalten. Diesbezüglich wurden verschiedene Gesichtspunkte beschrieben, welche die Nuklearsubstanz, die Chromosomen, die Nuklearmembran, die Abgabe der Nuklearprodukte und die mit der Mitose verbundenen Modifikationen betreffen. Ein besonderes Interesse ergibt sich für die Zellteilung.

Beobachtungen über den Jod-Proteid-Wert im Serum in einem Kropf-Endemiegebiet in ehem. Belgisch-Kongo

M. de Visscher, Löwen, und M. de Smet, Yangambi (1), haben in einem Kropf-Endemiegebiet unter verschiedenen Gesichtspunkten den Jod-Stoffwechsel untersucht. Zwei Drittel der Patienten wiesen Jod-Proteid-Werte unter 4 g% auf. In 8% der Fälle wurden erhöhte Werte gefunden (ohne klinische Zeichen einer Hyperthyreose). Der Jodgehalt des Trinkwassers in dem betroffenen Gebiet ist besonders niedrig. Er ist 2- bis 5mal schwächer als jener in den benachbarten Gebieten, die auch von der Endemie verschont blieben.

Radiologie der Splenomegalien

P. Gallus, M. Brombart, G. Schollaert u. R. van Lerberghe, Brüssel (2), haben in der Sitzung vom 25. 5. 1959 der „Société Belge de Gastro-Entérologie" in ihrem Vortrag u. a. interessante Bilder über die radiologische Diagnostik der Splenomegalien gebracht. Sie verwiesen auf die Untersuchung „à blanc" (ohne Vorbereitung), ferner auf die Untersuchung der Deformationen, die der Magen und das Kolon durch die Milzhypertrophie erleiden. Eine ausgezeichnete eigene Bildsammlung illustrierte die Ausführungen.

Evolution der hypothalamischen Neurosekretion mit dem Alter

P. Y. Duchesne, Lüttich (3), stellte fest, daß die Quantität des Neurosekrets, das im Hypothalamus beobachtet wurde, mit dem Alter steigt, und zwar in progressiver Weise an bestimmten Stellen, rapide an anderen. Beim Erwachsenen treten außer dem Hypothalamus weitere Lokalisationen hinzu. Die *Herring*-Corpora nehmen ein irreguläres, grobes Aussehen an.

Kontraindikationen bestimmter Medikamente bei Flugzeugpiloten und und Autofahrern

E. Evrard (4) macht darauf aufmerksam, daß die Verordnung gewisser Medikamente Veränderungen im neuropsychomotorischen Verhalten hervorruft. Diese Effekte haben Rückwirkungen auf die Flugsicherheit bei den Piloten. Der psychische Zustand eines Autofahrers ist im wesentlichen nicht von dem eines Fliegers unterschieden, wenn er unter dem Einfluß dieser Medikamente steht. Von den angeführten Präparaten wird insbesondere auf die Wirkung der Tranquillizer hingewiesen.

Schrifttum: 1. Acta clin. belg., 24 (1959), 4, S. 329—336. — 2. Acta gastroent. belg., Bd. 22, Dez. (1959). — 3. Acta neurol. psychiat. belg., Bd. 59 (1959), S. 1258. — 4. Brux. méd. (1960), 7, S. 215—221.

Buchbesprechungen

Louis R. Rey: **La Conservation de la vie par le froid** (Die Erhaltung des Lebens durch die Kälte). Mit einem Vorwort von Jean Rostand. 172 S., 84 Abb., Hermann, Editions Scientifiques, Paris 1959.

Kann das Leben von Geweben, ja von ganzen Lebewesen oder Organen durch tiefe Hypothermie unterbrochen und auch noch nach langer Zeit wieder normal in Gang gebracht werden? Diese Frage ist von grundlegendem Interesse für die Biologie und hat Konsequenzen bis hin zur Humanmedizin und Philosophie. Professor Rey, *Pelmann*-Preisträger für Biologie, versuchte experimentell, diesem Problem nahezukommen. Er unterkühlte schlagende Herzen von Hühnerembryonen in Gegenwart von Glycerol rasch mit flüssigem Stickstoff auf —196° C. Selbst nach Monaten und Jahren noch führte die rasche Wiedererwärmung zur Norm wieder zur Aufnahme normaler Herzkontraktionen: das Leben war also nicht erloschen, nur beliebig lange Zeit unterbrochen worden. Dieselben günstigen Erfahrungen wurden gemacht mit Autotransplantaten von Rattenhaut: selbst monatelang kältekonservierte Hautlappen gingen ebenso gut an wie frisch entnommene Transplantate. Eine vollkommene Unterbrechung der Lebensvorgänge tritt allerdings erst ein bei Temperaturen zwischen — 120° und — 196°, während die Temperatur des Kohlensäureschnees (— 80°) nicht ausreicht. — Mit diesen Ergebnissen ist der Weg geebnet zur Einrichtung nicht nur von „Gewebebanken", sondern auch von „Organbanken". Von besonderer Bedeutung scheint für den Erfolg der Kältekonservierung von Organen und der Gefriertrocknung von Geweben („Lyophilisation") die Gegenwart von Glycerol zu sein, dessen Wirkungsmechanismus in weiteren Experimenten erforscht wird. Als nächstes Problem harrt jetzt die Überwindung der der Homotransplantation noch gesetzten Grenzen ihrer Verwirklichung.

Die mit der Schilderung zahlreicher Experimente, Illustrationen und Ergebnisse ausgestattete Broschüre verdient das Interesse aller an Hypothermie und Transplantationsfragen interessierten Ärzte und Biologen.

Prof. Dr. med. *R. Frey*, Mainz

Paul Moor: **Heilpädagogische Psychologie**, 1. Bd.: Grundtatsachen einer allgemeinen pädagogischen Psychologie, 2. erg. Aufl., 326 S., 17 Tab., Verlag Hans Huber, Bern, 1960, Preis Gzln. DM 32,80.

Die Heilpädagogik stellt ein ebenso wichtiges wie vielseitiges Zwischengebiet von psychiatrischer und pädagogischer Arbeit dar. Je allgemeiner die Aufgaben eines Gebietes sind, um so weiter spannt sich der Bereich zur Vorbildung notwendiger Nachbarfächer. Der 1. Band des bekannten Werkes von Moor stellt u. E. ein hervorragendes Beispiel dar, wie die Aufgabe in ein solches Gebiet einzuführen in vorbildlicher Weise gelöst werden kann. Im ersten Teil werden die psychologischen Tatsachen in pädagogischer Sicht vermittelt und nach einer einleitenden Allgemeinerörterung zunächst die verschiedenen Aspekte des pädagogischen Zugriffs gekennzeichnet: Der final erklärende *(William Stern, Alfred Adler)*; der kausal erklärende *(Pawlov-Watson, Wolfgang Köhler, John Dewey, Sigmund Freud)*; der funktionell verstehende *(Fritz Künkel, Paul Häberlin)*; der Sinn verstehende *(Eduard Spranger, Nicolai Hartmann, Karl Jaspers)* ferner Aspekte der pädagogischen Zurückhaltung *(C. G. Jung, Ludwig Klages, Paul Häberlin, Martin Heiddegger und Ludwig Binswanger)*.

Der „Aufbau des inneren Haltes" wird im zweiten Teil von der Persönlichkeitsentwicklung, von den Persönlichkeitsunterschieden und vom inneren Halt her behandelt.

Überall waltet in dem schönen Werke verstehende Sachlichkeit auf innerster Zuwendung zum Beruf und gründlichster Erfahrung beruhend. Es darf auch außerhalb eigentlich nervenärztlicher Kreise jedem menschlich interessierten Arzte dringend zur Lektüre empfohlen werden.

Prof. Dr. med. *J. H. Schultz*, Berlin

J. L. Schmitt: **Atemheilkunst.** Unter Mitarbeit von Dr. Frederike Richter. 3. überarb. Aufl., 640 S., 602 Abb., Hanns Georg Müller Verlag KG, München und Berlin; Humata Verlag Harold S. Blume, Bern und Salzburg, 1957, Preis Gzln. DM 68,—.

Die 3. Auflage des groß angelegten Lehrbuches bringt einige Verbesserungen und Erweiterungen. Die Bedeutung einer richtigen Atmung tritt immer mehr in den Vordergrund in einem Zeitalter, in dem die meisten Menschen infolge fehlender Muskelanstrengung nicht mehr dazu kommen, tief zu atmen und außerdem in ihre Lungen nur noch verunreinigte Luft aufnehmen können. So kommt es zu falschen Atembewegungen. Es ist von größter Bedeutung für die ganze Menschheit, daß hier einmal die Zusammenhänge der Atemorgane mit dem Gesamtkörper, die Bedeutung der richtigen Atmung für Gesundheit und Krankheit gezeigt werden.

Die sehr gründliche Darstellung geht von Stammesgeschichte und Einzelgeschichte der Atmungsorgane des Menschen aus und bringt sie in Zusammenhang mit der Bioklimatik. Anatomischer Bau und Physiologie der Atmung werden eingehend behandelt, wobei der Einfluß auf die Bauchorgane besonders betont wird. Auf den Blutkreislauf wirkt die Atmung als vorgeschaltete Hilfspumpe des Herzens und durch Beeinflussung der großen Arterien und Venen, die mit der körperlichen Arbeit zunimmt.

Die Zusammenhänge der Atmung mit dem Gaswechsel zwischen Außenwelt und Blut und mit den Stoffwechselvorgängen erfahren eine Darstellung ebenso wie die bei der Atmung in Kraft tretenden Steuerungsmechanismen.

Diesen normalen Vorgängen werden die Störungen gegenübergestellt, die durch Fehlformen des Körpers, Versagen der Steuerung und der Rhythmik hervorgerufen werden.

Aus diesen Auffassungen entwickelt sich die Therapie, wie sie bei organischen und funktionellen Störungen vom Verfasser angewendet wird. Auch Apparaturen zur Unterstützung der Atmung und die Wirkungen von Pharmaka, die auf die Atmung einwirken, werden beschrieben. Am wichtigsten erscheint die funktionelle Therapie mit Atemmassage und Atemgymnastik. Die Massage der Bindegewebszonen und der Atemmuskulatur wird genau beschrieben und mit Bildern deutlich gemacht; Übungen zur Lockerung und Festigung der Wirbelsäule und der mit der Atmung in Beziehung stehenden Muskelgruppen werden dargestellt.

Den Schluß bildet ein Kapitel über „Lebensführung", mit der Betonung der richtigen Atmung in allen Lebenslagen.

Das Ganze ist eine einzigartige, außerordentlich gründliche Darstellung, die das gesamte Körpergeschehen vom Atemvorgang her beleuchtet. Sie ist von großer Bedeutung für jeden Arzt, auch für Angehörige der Heilberufe, die sich mit physikalischen Heilverfahren beschäftigen. Das Buch ist hervorragend ausgestattet, die Bilder schön und eindrucksvoll.

Prof. Dr. med. *E. Schliephake*, Gießen

Hermann Römp: **Chemie-Lexikon.** 4., völlig neubearb. Aufl., 1958. 2 Bände, Gzln., 5078 Textspalten, 24 700 erläuterte Stichwörter, 700 Kurzbiographien u. a., Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart. Preis: DM 198,—.

Seit der in Nr. 33/34 1950 erfolgten Besprechung der 2. Auflage ist der Umfang des Werkes sehr erheblich angewachsen. Die Stichwörter sind außerordentlich vielseitig und ersetzen geradezu auch ein pharmazeutisches Lexikon.

Dr. med. *Hans Spatz*, München

KONGRESSE UND VEREINE

Berliner Medizinische Gesellschaft

Sitzung vom 9. März 1960

K. H. Dehe a. G.: **Als Augenarzt in Bali.**

Bali, zu den Kleinen Sundainseln gehörend, ein Sechstel so groß wie Holland, wird von Malaien bewohnt, die dem Hinduismus anhängen, umgeben von einer Bevölkerung, die meist mohammedanisch oder christlich ist. Aus religiösen Gründen ist bei ihnen eine direkte Blutübertragung, auch von Familienangehörigen, verboten. — Bali hat ein vor 20 Jahren gebautes Krankenhaus mit 300 Betten, in der Mitte befindet sich der Tempel. Auch sonst hat jeder größere Ort der Insel ein Krankenhaus, in den kleineren finden sich Polikliniken, die viel aufgesucht werden. — Die Tätigkeit des Vortr. wurde im Auftrag der Niederländischen Regierung in Krankenhaus und Poliklinik durchgeführt, außerdem übte er Privatpraxis aus. Der Augenarzt wird fast nur aus behandlungsbedürftigen Gründen aufgesucht. Lediglich der Wunsch nach Verschreibung der sehr beliebten Sonnenbrillen dürfte nicht immer ärztlich indiziert sein. Eitrige Konjunktivitiden, Hornhautgeschwüre, oft in Form des Ulcus serpens, Reisfelderkeratitis, Trachome, Leukome, Staphylome kommen zahlreich vor. Sehr häufig ist der Altersstar, Myopien sind selten, Hyperopien häufiger, oft mit Astigmatismus verbunden. Die Gelegenheit, 40 000 Schulkinder zu untersuchen, bot eine Fülle des Interessanten.

Von dem „Land der Sonne" mit seiner üppigen Vegetation, seinen alten Kunstdenkmälern, von den Sitten und Bräuchen der liebenswerten Bewohner vermittelten zahlreiche Farbphotographien ein lebendiges Bild. Der Vortr. zählte die 3 Jahre, die er in Bali verbracht hat, zu den schönsten seines Lebens.

K. H. Bruntsch, Berlin: **Die puerperale Allgemeininfektion unter dem Einfluß der Chemotherapie.**

Eine Übersicht über die Müttersterblichkeit der Jahre 1892—1958 (Deutsches Reich bzw. Bundesrepublik) suchte die Frage des Themas zu klären. Sie zeigt, daß Todesfälle an puerperalen Allgemeininfektionen von 1935 an, also mit der Einführung der Sulfonamide, erheblich abgenommen haben, und zwar bis 1946 vor allem nach Fehlgeburten. Von 1948 an — mit der allgemeinen Anwendung der Antibiotika — wird eine Senkung der Infektionssterblichkeit auch bei Schwangerschaften nach dem 7. Monat deutlich. Sie beträgt 1958 mit 21,2 auf 100 000 lebend Geborene nur $^1/_{14}$ der Jahre 1923 und 1928.

Ist es richtig, diesen Rückgang, wie es naheliegt, mit der Anwendung der Chemotherapeutika bzw. Antibiotika kausal zu verknüpfen? Die Frage wird im Hinblick auf Therapie und Prophylaxe kritisch geprüft.

An eigenem Material aus den Jahren 1936—1946 wurden mit zeitgemäßer Sulfonamidtherapie von 56 Fällen nach Abort und Geburt nur 10 geheilt. Von 1947—1958 wurden von 23 Allgemeininfektionen, die jeweils mit modernster Antibiotikatherapie behandelt wurden, nur 7 geheilt, Resultate, die gegenüber der Zeit vor der Chemotherapie keine wesentliche Verbesserung zeigen.

Günstiger als für die Therapie ist der Einfluß auf die Prophylaxe. Diese zeigt sich jedoch erst nach 1948, und zwar besonders bei Entbindungen. Seit über 10 Jahren wird bei allen infektionsgefährdeten Operationen eine solche Prophylaxe getrieben.

Unter Anerkenntnis des Wertes der Chemotherapeutiker, besonders bei der Prophylaxe der puerperalen Allgemeininfektionen, kommt der Vortr. zu dem Schluß, daß noch andere Faktoren für den so in die Augen fallenden Rückgang der Müttersterblichkeit eine Rolle spielen müssen. Zu ihnen zählt er die Abnahme der kriminellen Fehlgeburten seit der Mitte der dreißiger Jahre und die Bekämpfung des Abtreibeunwesens. Die Abtreibung selbst ist in qualifiziertere Hände gekommen. Ferner die Zunahme der Klinikentbindungen (1935 = 25,1%, 1957 = 54,4%) sowie die schonendere Geburtshilfe, durch die infektionsgefährdende Operationen zugunsten des Kaiserschnittes zurücktreten. Auch der Ausbau der Schwangerenberatung und -betreuung kommt hinzu. Zu diskutieren ist ein Virulenzwechsel der hämolytischen Streptokokken.

Die Beurteilung einer bestimmten Therapie bzw. Prophylaxe darf also, so schloß der Vortr. seine Ausführungen, nicht unabhängig von sonstigen Faktoren, Umwelteinflüssen und allgemeinen Fortschritten in der Therapie gesehen werden. Sie wird damit zu einem sehr komplexen Gebilde, das noch intensiven Studiums bedarf.

Vor der Tagesordnung stellte Fr. Dr. Schmitz-Früchte einen Fall von **Dermatomyositis** vor, der histopathologisch von *G. Bierling* und röntgenologisch von *K. J. Lüders* erläutert wurde. Die Krankheit zeigte sich in Ödemen, zunächst im Gesicht, einem dunkelrotem Erythem bei zunehmender Muskelschwäche. Bei der 9 Monate in stationärer Behandlung befindlichen, schwerkranken, hilflosen Patientin führte Decortinbehandlung zum Erfolg, es trat jedoch ein Rezidiv auf, das von *K. H. Halter* mit Leukomycin und zusätzlich mit Testoviron behandelt wurde. Nach vorübergehender Verschlechterung trat eine langanhaltende Besserung ein. Es wurde empfohlen, in vorkommenden Fällen Versuche mit der kombinierten Leukomycin-Testoviron-Behandlung durchzuführen.

Dr. med. *Ilse Szagunn*, Berlin

Gesellschaft der Ärzte in Wien

Sitzung am 12. Februar 1960

H. Denck (a. G.): **Gefäßplastik bei retroperitonealem Tumor.**

Es wird eine 33j. Patientin vorgestellt, bei der ein großes rezidivierendes retroperitoneales Fibrosarkom der rechten Beckenwand entfernt wurde. Zur radikalen Tumorentfernung war die Mitresektion der rechten Kolonhälfte, des unteren Ileums, der rechten Niere und des Ureters sowie der rechten Iliakalgefäße notwendig. Um die rechte untere Extremität zu erhalten, wurde der Arteriendefekt durch eine alloplastische Gefäßprothese überbrückt. Patientin hat den Eingriff gut überstanden, und das rechte Bein ist gut durchblutet. Es wurde diese Patientin vorgestellt, da vielleicht in einzelnen Fällen eine Tumorentfernung nur unter Mitresektion großer Arterien möglich ist, und wir heute in der Lage sind, auch große Arteriendefekte zu überbrücken. Es können somit die Grenzen der Tumorchirurgie auch durch die moderne Gefäßchirurgie erweitert werden.

H. Holzner, E. Kriehuber u. R. Wenger: **Experimentelle Untersuchungen zur Arteriosklerosefrage.**

Es wurde bei Kaninchen durch Cholesterinfütterung eine experimentelle Arteriosklerose erzeugt. In verschiedenen Versuchsserien wurden die Kaninchen mit Olivenöl bzw. Schweineschmalz ernährt, wobei die Zeitdauer sowie die Menge des verfütterten Fettes innerhalb der einzelnen Gruppen variiert wurde. Es zeigte sich in den Gruppen mit Beifütterung von Schweineschmalz eine deutliche Zunahme der Häufigkeit und auch der Schwere der experimentellen Arteriosklerose. Es wird kurz auf die Problematik von Tierversuchen in der Arterioskleroseforschung überhaupt sowie auf die Unterschiede zwischen tierischen und pflanzlichen Fetten in chemischer und ernährungsphysiologischer Hinsicht eingegangen. Die Wahl der Fettarten, die in den vorliegenden Versuchen verwendet wurden, wird begründet. Die Ergebnisse legen den Schluß nahe, daß im Olivenöl eine Substanz oder Substanzen (Sitosterol?) vorhanden sind, die eine Schutzwirkung gegenüber der experimentellen Arterioskleroseentstehung entfalten.

(Selbstberichte)

KLEINE MITTEILUNGEN

Arzt und Atomgesetz

Das Gesetz über die friedliche Verwendung der Kernenergie und den Schutz gegen ihre Gefahren (Atomgesetz) vom 23. Dez. 1959 — BGBl. I S. 814 — hat den Zweck, die Erforschung, die Entwicklung und die Nutzung der Kernenergie zu friedlichen Zwecken zu fördern, das Leben, Gesundheit und Sachgüter vor den Gefahren der Kernenergie und der schädlichen Wirkung ionisierender Strahlen zu schützen und durch Kernenergie oder ionisierende Strahlen verursachte Schäden auszugleichen, zu verhindern, daß durch Anwendung oder Freiwerden der Kernenergie die innere oder äußere Sicherheit der Bundesrepublik gefährdet wird und schließlich die Erfüllung internationaler Verpflichtungen der Bundesrepublik auf dem Gebiet der Kernenergie und des Strahlenschutzes zu gewährleisten (vgl. § 1 des Gesetzes). Das Gesetz sieht zur Erreichung dieses Zweckes eingehende Überwachungsvorschriften, Strafbestimmungen und gegenüber dem sonstigen Recht erheblich verschärfte Haftungsbestimmungen vor

Für den Arzt, der bei Ausübung seines Berufes radioaktive Stoffe anwendet, die an sich dem Gesetz unterfallen, ist es wichtig, daß § 26 Abs. 4 des Gesetzes bestimmt, daß die in dem Gesetz vorgesehenen verschärften Haftungsbestimmungen nicht gelten, wenn die radioaktiven Stoffe gegenüber dem Verletzten von einem Arzt oder Zahnarzt oder unter der Aufsicht eines Arztes oder Zahnarztes bei der Ausübung der Heilkunde angewendet worden sind. Es verbleibt also für Ärzte und Zahnärzte bei den allgemeinen Haftungsvorschriften. Für diese Regelung war maßgebend, daß Röntgengeräte und Teilchenbeschleuniger nicht außer Kontrolle geraten können. Sie werden nicht in einem langen stationären Gebrauch, sondern nur in kurzfristigem Betrieb benutzt. Nach der Abschaltung besteht keine Strahlenwirkung mehr.

Für den Arzt ist schließlich noch die Vorschrift des § 52 des Atomgesetzes von Interesse, welche die für den Arzt bestehende berufliche Schweigepflicht auch auf Angehörige von Atombehörden und amtlich zugezogene Sachverständige ausdehnt und die Offenbarung von Geheimnissen durch diese Personen unter Strafe stellt.

Dr. jur. *Georg Schulz*, Hannover-Kleefeld, Wallmodenstr. 62

Tagesgeschichtliche Notizen

— Preisausschreiben der Pettenkofer-Stiftung München. Die Erträgnisse der im Jahr 1888 aus Anlaß des 70. Geburtstages *Max v. Pettenkofers* begründeten und vor einigen Jahren mit Mitteln der Stadt München wieder restaurierten *Pettenkofer*-Stiftung sollen in diesem Jahr erstmalig wieder zur Verteilung gelangen. In Fortsetzung der Tradition der *Pettenkofer*-Stiftung soll für das Jahr 1960 das der Stiftungssatzung entsprechene Thema „Gesundheitserziehung in den Schulen von heute" bearbeitet werden. Dabei ist an folgendes gedacht: Wegen der für die einzelnen Schulgattungen und Altersstufen der Schüler und Schülerinnen verschiedenen Art der Voraussetzungen und unterrichtlichen und erzieherischen Möglichkeiten sollen die Bearbeitungen im besonderen entweder auf die Verhältnisse der Volks-, Hilfs- und Sonderschulen oder auf die Verhältnisse der berufsbildenden, mittleren und höheren Schulen eingehen. Es soll nicht nur die heute geübte Gesundheitserziehung dargestellt und kritisch gewürdigt, sondern es sollen auch gangbare und moderne Wege einer wirksamen Gesundheitserziehung aufgezeigt werden, wobei Ergebnisse und Erkenntnisse, die an anderen Orten der Bundesrepublik, aber auch im Ausland gesammelt wurden, besondere Berücksichtigung finden hinsichtlich Übertragbarkeit und Anwendbarkeit auf deutsche Schulen. Es soll weiter gezeigt werden, wie sich die erarbeiteten Gesichtspunkte für die Praxis des Münchener Schulsystems auswirken und wie weit sie sich den vorhandenen Möglichkeiten personeller und finanzieller Art zuordnen würden. Durch diese Art der Hinordnung des Themas wird der ausdrücklichen Absicht des Stifters entsprochen, wonach die Arbeiten praktische Bedeutung für die Gemeinde haben sollen. Die Arbeiten sind verschlossen, mit einem Kennwort versehen, bis zum 31. März 1961 an Prof. Dr. Dr. Hermann Eyer, Direktor des Max-v.-Pettenkofer-Instituts für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Universität München, Pettenkoferstraße 9a, einzusenden. Aus der Arbeit darf der Name des Verfassers nicht ersichtlich sein. Dieser ist in verschlossenem, mit dem gleichen Kennwort versehenen Umschlag abzugeben. Es sind zwei Preise in Höhe von je 1500.— DM vorgesehen; sie werden vergeben für die jeweils beste Arbeit auf dem Sektor der Volks-, Hilfs- und Sonderschulen bzw. der berufsbildenden, mittleren und höheren Schulen.

— Der Hufeland-Preis in Höhe von 5000 DM für die beste Arbeit über vorbeugende Gesundheitspflege ist auch für 1961 wieder ausgeschrieben worden. Die Mittel werden durch die Concordia Lebensversicherungs-Aktiengesellschaft — Deutsche Ärzteversicherung — Köln, Maria-Ablaß-Platz, zur Verfügung gestellt. Zur Teilnahme berechtigt sind deutsche Ärzte und Zahnärzte. Die Arbeit muß ein Thema behandeln auf dem Gebiet a) der Gesundheitsvorsorge oder b) der Vorbeugung gegen Schäden oder Erkrankungen, die für die Volksgesundheit von Bedeutung sind, oder c) der vorbeugenden Maßnahmen gegen das Auftreten bestimmter Krankheiten oder Schäden, die die Lebenserwartung der Allgemeinheit beeinträchtigen oder Berufsunfähigkeit zur Folge haben können. Art der Darstellung durch Schrift oder Film in allgemeinverständlicher Form. Voraussetzung ist ferner, daß die Arbeit auf eigenen ärztlichen Erkenntnissen beruht, die von dem Preisrichterkollegium als wesentlich und wissenschaftlich vertretbar angesehen werden. Die Arbeiten dürfen noch nicht veröffentlicht worden sein und bis zur Verleihung des Preises nicht veröffentlicht werden. Die Arbeiten sind bis zum 31. März 1961 an folgende Anschrift zu senden: „Hufeland-Preis", Notariat, Köln, Norbertstraße 21. Die Arbeit ist mit einem Kennwort zu versehen und darf den Namen des Verfassers nicht enthalten. Auf einem besonderen Bogen sind anzugeben: Vor- und Zuname, Anschrift, Staatsangehörigkeit, Tag der Approbation, Alter, genaue berufliche Stellung und Tätigkeit sowie das Kennwort.

Hochschulnachrichten: Basel: Prof. Dr. med. Hans Freiherr von Kress, Ordinarius für Innere Medizin an der F. U. Berlin, wurde anläßlich der Fünfhundertjahrfeier der Univ. Basel von der Med. Fakultät die Würde eines Dr. med. h. c. verliehen.

Todesfall: Am 5. Juli 1960 verstarb 69j. in Reutlingen der Medizinhistoriker Prof. Dr. E. Stübler, der jahrzehntelang an der Univ. Tübingen gelehrt hatte.

Bezugsbedingungen: Halbjährlich **DM 15.20**, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte **DM 10.80**, jeweils zuzügl. Postgebühren. Preis des Einzelheftes **DM 1.20**. Bezugspreis für **Österreich:** Halbjährlich **S. 92.— einschließlich** Postgebühren. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1/2 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Halbjahres erfolgt. Jede Woche erscheint ein Heft. Jegliche Wiedergabe von Teilen dieser Zeitschrift durch Nachdruck, Fotokopie, Mikroverfahren usw. nur mit Genehmigung des Verlages. Verantwortlich für die Schriftleitung: Dr. Hans Spatz und Doz. Dr. Walter Trummert, München 38, Eddastraße 1, Tel. 57 02 24. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstraße 13, Tel. 89 60 96. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26/28, Tel. 53 00 79. Postscheckkonten: München 129 und Bern III 195 48; Postsparkassenkonto: Wien 109 305; Bankkonto: Bayerische Vereinsbank München 408 264. Druck: Münchner Buchgewerbehaus GmbH, München 13, Schellingstraße 39—41.